

**BAB 2****TINJAUAN PUSTAKA****1. Kanker**

Kanker merupakan kondisi penyakit di mana sel normal tumbuh secara tidak terkontrol dan berakumulasi membentuk massa yang disebut tumor. Pertumbuhan sel kanker berbeda dengan pertumbuhan sel yang normal. Sel normal menjadi sel-sel kanker karena adanya perubahan (mutasi) pada DNA (asam deoksiribonukleat). DNA terdapat dalam setiap sel dan akan mengarahkan semua tindakan di dalam sel. Dalam sel normal, sel hanya akan membelah diri bila diperlukan yaitu ketika sel perlu diganti karena kerusakan DNA atau mati. Dalam sel-sel kanker, DNA yang rusak tidak diperbaiki, tetapi sel tidak mati seperti seharusnya. Sebaliknya, sel terus membuat sel-sel baru yang tidak perlu dan tidak pernah berhenti membelah. Semua sel sel baru memiliki DNA yang sama rusak dengan sel pertama. Maka ciri khas sel kanker tidak pernah berhenti membelah (ACS, 2014).

Mutasi ditandai dengan perubahan sekuens nukleoida pada molekul DNA (Sofyan,2002). Penyebab terjadinya mutasi meliputi beberapa faktor yaitu meliputi faktor genetik, faktor gaya hidup seperti penggunaan tembakau, diet dan aktivitas fisik, faktor infeksi, serta paparan bahan kimia dan radiasi (ACS, 2014). Sel yang mengalami mutasi tersebut berkembang menjadi sel prekanker yang akan membentuk lesi. Selanjutnya, beberapa sel berkembang menjadi sel kanker, membentuk tumor. Mutasi yang berlanjut menyebabkan sel kanker mampu bermetastase (AACR, 2013).

Kanker ditandai dengan adanya perubahan ekspresi berbagai gen sehingga memicu gangguan regulasi program seluler normal untuk membelah dan berdiferensiasi. Akibatnya, terjadi ketidakseimbangan pada pembelahan dan kematian sel yang memicu pertumbuhan populasi sel (Ruddon, 2007).

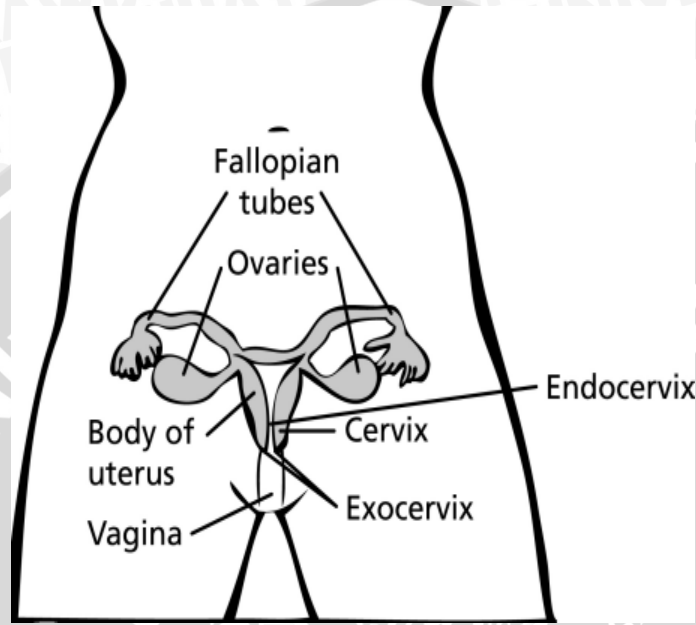
## 2. Kanker Serviks

### 2.2.1 Definisi

Kanker serviks adalah pertumbuhan sel abnormal yang pada jaringan servik yaitu pada mukosa *exocervix* atau pada mukosa *endocervix* ( American cancer society, 2012 ). Serviks atau leher rahim merupakan bagian dari system reproduksi wanita. Serviks merupakan sebuah saluran dimana ; (A) Serviks menghubungkan uterus dengan vagina. Selama periode menstruasi, darah mengalir dari uterus melewati serviks didalam vagina, melalui vagina darah akan keluar dari tubuh. (B) Serviks menghasilkan mucus atau lendir saat berhubungan seksual, lendir ini akan membantu sperma bergerak dari vagina melewati serviks menuju uterus. (C) Selama kehamilan, serviks akan menebal untuk melindungi janin didalam uterus. Kemudian, saat proses kelahiran, serviks akan terbuka untuk memberikan jalan bagi bayi melewati vagina (Delia Wijaya, 2010)

Perkembangan sel kanker serviks dimulai pada sel-sel yang melapisi leher rahim. Leher rahim menghubungkan tubuh rahim dengan vagina. Nama lain dari kanker serviks adalah serviks uterus. Dua jenis sel utama dari kanker serviks adalah sel skuamosa (90%) pada jaringan epitel (*exocervix*) dan (10%) sel kelenjar penghasil lendir (*endoserviks*), Bagian yang paling dekat dari leher rahim ke tubuh rahim disebut dengan *endoserviks* sedangkan bagian berikutnya yaitu

ke vagina adalah *exocervix* atau *ectocervix*. Kedua jenis sel tersebut bertemu di sebuah daerah yang disebut zona transformasi (American cancer society, 2014).



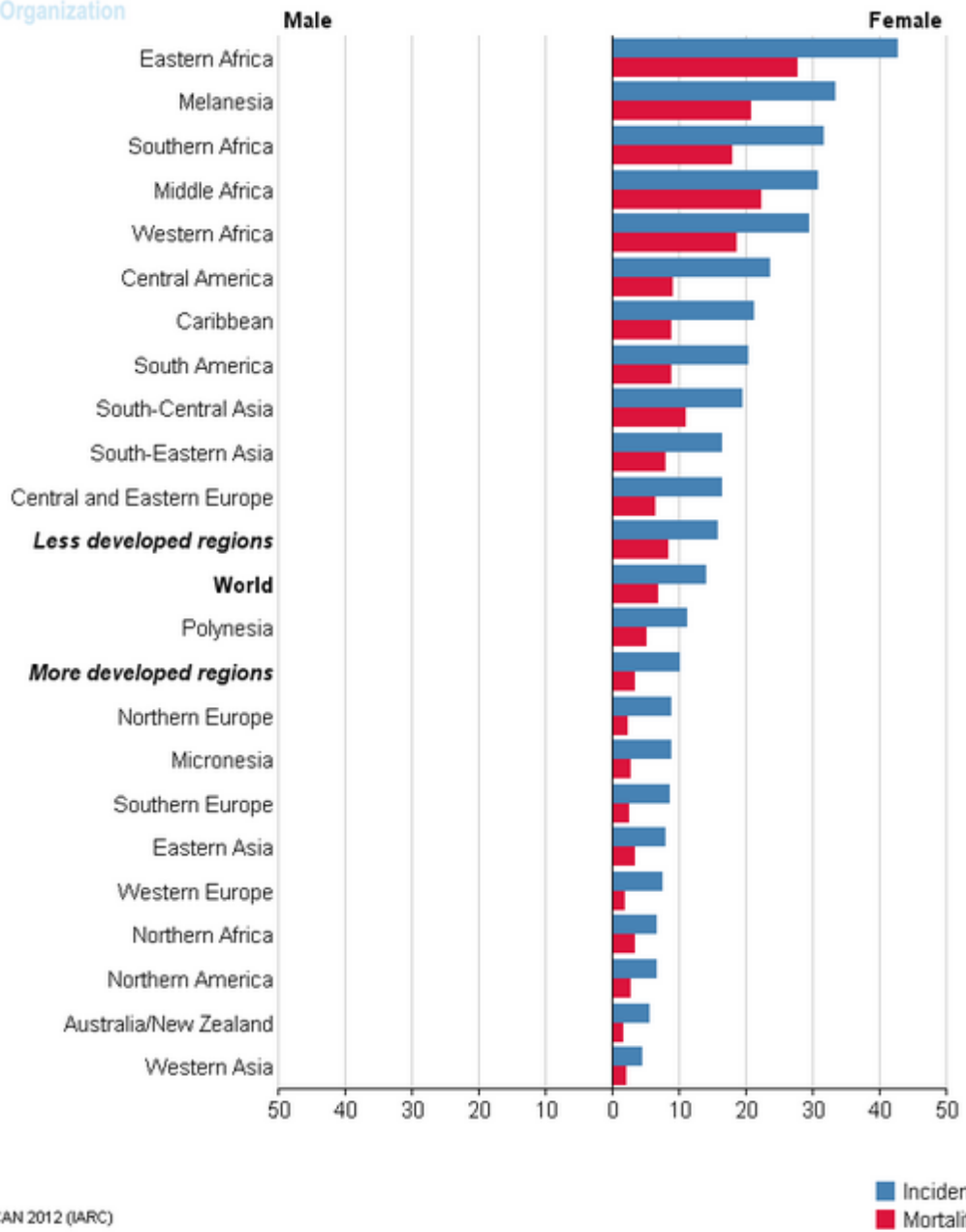
Gambar 2.1. Anatomi Rahim Wanita ( ACS, 2014).

### 2.2.2 Epidemiologi

Kanker serviks merupakan kanker kedua yang tertinggi didunia yang menyerang wanita setelah kanker payudara, dengan jumlah 3.686 (17,85%) dan mammae 2.617 (12,67%) . Di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, frekuensi kanker serviks 76,2% diantara kanker ginekologi di Indonesia (Rasjidi dan Sulistiyanto, 2007). *International Agency for Research on Cancer* (IARC) mengemukakan bahwa angka kejadian kanker serviks pada tahun 2012 terdapat 528,000 kasus dan 288,000 diantaranya meninggal setiap tahun di seluruh dunia dikarenakan penyakitnya tersebut. Lebih dari 87% kejadian kanker serviks di dunia terjadi di negara berkembang termasuk Indonesia. Kanker serviks

seringkali menyerang dan membunuh wanita di usia yang produktif (usia 30-50 tahun) (IARC,2012).

International Agency for Research on Cancer



GLOBOCAN 2012 (IARC)

Estimated age-standardised rates (World) per 100,000

Gambar 2.2 Angka Kejadian Kanker Serviks dan Angka Kematianannya di Dunia – Umur (IARC,2012)



### 2.2.3 Etiologi

*Human papilloma virus* (HPV) merupakan penyebab utama pada kanker serviks. HPV merupakan virus yang umum dan 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*, 2003). Famili Papovirida yaitu HPV (*Human Papiloma Virus*) mempunyai diameter 55  $\mu\text{m}$  dan memiliki kapsul isohedral dengan 72 kapsomer, serta mengandung DNA circular double stranded dengan panjang kira – kira 8000 pasang basa (La Russo, 2004; Sjamsuddin, 2001).

Saat ini telah dikenal sekitar 100 jenis tipe HPV berdasarkan kelainan yang ditimbulkannya, dikenal 2 jenis tipe HPV yaitu tipe HPV risiko tinggi/ *high risk* (HR-HPV) disebut tipe onkogenik dan tipe HPV risiko rendah / *low risk* (LRHPV) disebut tipe non onkogenik. Infeksi HR-HPV pada epitel leher rahim menimbulkan lesi pra kanker disebut juga displasia atau neoplasma intraepitel serviks (NIS) ditandai dengan adanya atipia seluler dimana inti sel membesar dan atipik. Setiap tipe HPV mempunyai hubungan patologik yang berbeda dan hubungannya kuat (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, Castellsague, Berrington, 2006)

#### Epidemiological classification of HPV types

Group	HPV types
Established high-risk	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Probably high-risk	26, 53, 66, 68, 73, 82
Established low-risk	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

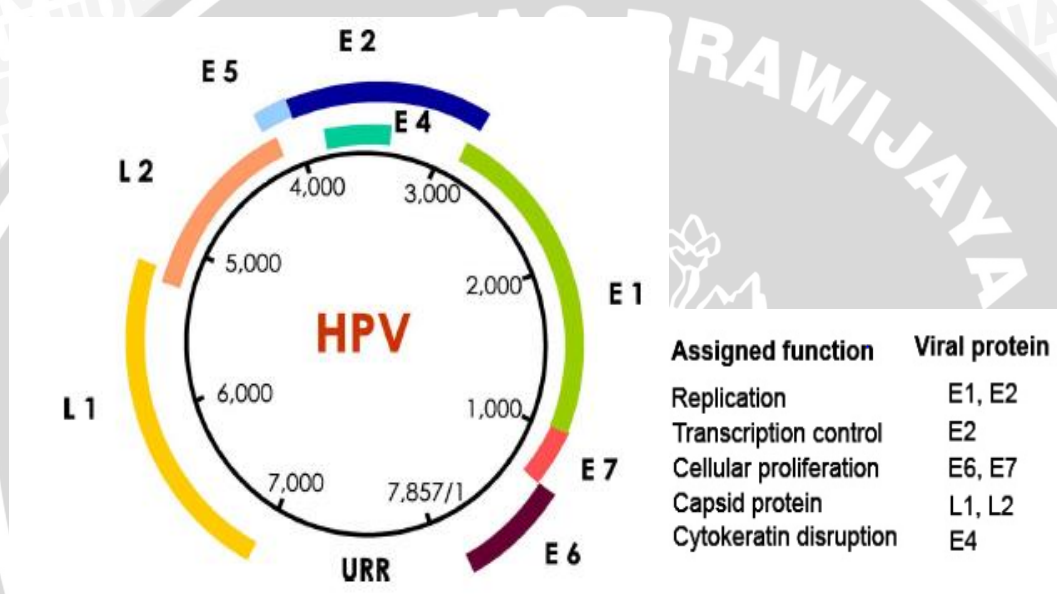
Tabel 2.3 Klasifikasi tipe HPV (Munoz, Castellsague, Berrington, 2006)

Virus papiloma hanya mampu hidup dalam sel-sel tertentu di dalam tubuh yang disebut sel epitel skuamosa. Sel-sel ini ditemukan pada permukaan kulit yang lembab (permukaan mukosa) seperti vagina, anus, vulva (bagian luar vagina), dan leher rahim (ACS,2014). Selain infeksi virus HPV penyebab terjadinya kanker serviks yaitu paparan radiasi dan pencemaran bahan kimia dalam jangka waktu yang lama, 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, dan kebiasaan 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 diet dan nutrisi yang rendah kandungan antioksidan (Azis, 2005).

#### 2.2.4 Patogenesis

Genom HPV berbentuk sirkuler dan panjangnya 8 kb, mempunyai 8 *open reading frames* (ORFs) dan terdiri dari 3 segmen yaitu pertama 10% terdapat dalam *long control region* (LCR) disebut juga noncoding *upstream regulatory region* (URR) berukuran 400 – 1000 bp yang berfungsi dalam regulasi ekspresi gen. Regio ini mengandung p97 core promoter disertai *enhancer* dan *silence sequence* yang berfungsi mengontrol replikasi DNA. Kedua, disebut gen *early* (E) encode 50% dan ketiga disebut *late* (L) encode 40%. Gen E mensintesis 6 protein E1, E2, E4, E5, E6 dan E7 yang banyak terkait dalam proses replikasi virus dan onkogen sedangkan gen L mensintesis protein L1 dan L2 yang terkait dengan pembentukan kapsid (penyusunan kapsid virus), E1 dan E2 terkait dengan replikasi virus (gambar 2.4) (Lukman Hakim 2010).

Gen-gen tersebut encode dalam satu untaian DNA. Gen L1 encode protein kapsid 55 kDa dan L2 70 kDa, sedangkan gen E encode protein non struktural yang mengatur transkripsi dan replikasi virus. Pada umumnya gene E1, E2 dan E6 diekspresikan dalam bentuk beberapa poliprotein dan E4, E5 dan E7 dalam bentuk polipeptida tunggal. (Lukman Hakim 2010)



Gambar 2.4 Skema genom HPV berbentuk sirkuler dan fungsinya (Munoz, Castellsague, Berrington, 2006; Lukman Hakim 2010)

Molekul-molekul penting dalam proses replikasi virus adalah protein virus E6 dan E7, yang berinteraksi dengan jumlah protein seluler dan terbukti menginduksi proliferasi. E6 mempunyai kemampuan yang khas mampu berikatan dengan p53. p53 yaitu protein yang termasuk supresor tumor yang mengatur siklus sel baik pada G1/S maupun G2/M. Gen p53 akan menghentikan siklus sel difase G1, tujuan penghentian siklus sel adalah agar sel dapat memperbaiki kerusakan sebelum berlanjut ke fase S. Pada saat terjadi kerusakan DNA, p53

teraktifasi dan meningkatkan ekspresi p21, menghasilkan *cell arrest* atau apoptosis. Proses apoptosis ini juga merupakan cara pertahanan sel untuk mencegah penularan virus pada sel-sel didekatnya. Kebanyakan virus tumor menghalangi induksi apoptosis. E6 membentuk susunan kompleks dengan regulator p53 *seluler ubiquitin ligase* / E6AP yang dapat meningkatkan degradasi p53. E6 juga menurunkan aktifitas p53 melalui CBP/p300 (koaktifator p53). Inaktifasi p53 menghilangkan kontrol siklus sel, *arrest* dan apoptosis. Penurunan p53 menghalangi proses proapoptotik, sehingga terjadi peningkatan proliferasi dan menekan apoptosis (Longworth, Laimins, 2004)

E6 mempunyai fungsi lain yang penting yaitu mengaktifasi telomerase pada sel yang terinfeksi HPV. Telomer berfungsi untuk melindungi ujung DNA dari kerusakan. Pada keadaan normal replikasi DNA akan memperpendek telomere, namun bila ada E6, telomer akan tetap diperpanjang melalui aktifitas katalitik sub unit telomerase, *human reverse transcriptase* (hTERT). E6 membuat kompleks dengan Myc/Mac protein dan Sp-1 yang akan mengikat ensim hTERT di regio promotor dan menyebabkan peningkatan aktifitas telomerase sel. Sel tidak lagi *senescence* tetapi terus berproliferasi atau immortalisasi. (Veldman dkk, 2003).

Protein E7 mampu berikatan dengan famili Rb. Protein Rb famili berfungsi untuk mencegah perkembangan siklus sel yang berlebihan sampai sel siap membelah diri dengan baik pRb terikat dengan factor transkripsi E2F-DP. Protein Rb terdiri dari 3 protein Rb, p107 dan p120, dimana Rb diekspresikan sepanjang siklus sel, pRb yang tidak difosforilasi membentuk kompleks dengan faktor transkripsi E2F/DP yang terikat dengan promotor gen yang terlibat dalam proses fase S yang mengakibatkan represi transkripsi. pRb yang berikatan dengan E7 melepaskan ikatannya dengan E2F-DP dan menyebabkan replikasi pada sel



suprabasal. Jika E2F tidak terikat akan menyebabkan E2F menstimulasi proliferasi sel. Ikatan pRb dengan E7 disertai dengan ekspresi cyclin D dan E serta *cyclin-dependent kinase* (cdk). E7 mengikat cyclin A dan E secara tidak langsung melalui p107. Maka pRb yang tidak berfungsi menyebabkan proliferasi sel (Guanamony dkk, 2007)

E7 selain berikatan dengan pRb juga dapat berikatan dengan p27 dan p21 sehingga meningkatkan proliferasi sel. p21 dan p27 adalah *cdk-inhibitor* (cdk-I), maka bila berikatan dengan E2 dapat menghambat cdk-I dan meningkatkan aktifitas cdk. Rendahnya kadar p-21 mengakibatkan CDK tidak dihambat dan akhirnya siklus pembelahan sel berjalan terus. Kelompok ketiga yang dapat berikatan dengan E7 adalah *histone deacetylases* (HDACs). E7 dapat mengikat HDACs yang juga diikat oleh Rb, sehingga secara tidak langsung Rb terikat dengan E7 dan terjadi sel imortal. HDACs yang terikat dengan E7 juga dapat menyebabkan deasetilasi faktor transkripsi E2F sehingga menyebabkan relokasi faktor tersebut diluar nukleus. Kombinasi mekanisme tersebut diatas mendorong transformasi malignansi sel serviks (Riley dkk, 2003). Adapun fungsi gen *Early Regions* (Rusmana,2009; Lukman Hakim 2010) :

1. E1 dan E2 mempunyai peranan dalam replikasi dan menurunkan ekspresi E6 dan E7
2. E3 fungsinya belum diketahui
3. E4 berperan pada siklus pertumbuhan sel dan pematangan virus, mengkode protein kecil yang terlibat dalam transformasi sel hospes dengan mengganggu sinyal mitosis dan berinteraksi dengan keratin menyebabkan destabilisasi keratin
4. E5 menstimulasi proliferasi seluler, menstimulasi ekspresi E6 dan E7

5. E6 berperan sebagai onkogen, menstimulasi pertumbuhan dan transformasi sel hospes dengan menghambat p53, protein onkosupresor
6. E7 berperan sebagai onkogen, menginduksi proliferasi sel dengan menghambat protein pRb, p107 dan p130.
7. E8 fungsinya belum diketahui

### 2.2.5 Patofisiologi

Di dalam tubuh terdapat gen yang potensial memicu kanker, yaitu disebut proto-onkogen dan bila bermutasi proto-onkogen akan terbentuk menjadi onkogen, yaitu gen pemicu kanker. Onkogen bekerja mengaktifasi protein sehingga peningkatan onkogen menyebabkan terjadinya aktivasi protein yang berperan pada pembelahan sel dalam siklus sel. Sehingga onkogen menyebabkan terjadinya degenerasi keganasan sel (pembelahan sel meningkat) sedangkan gen yang menyebabkan memperlambat pembelahan sel atau menyebabkan sel mati pada waktu yang tepat disebut gen supresor tumor. Pada sel kanker mutasi DNA dapat mengaktifkan onkogen dan mematikan gen supresor tumor. HPV memiliki 2 protein onkogen yaitu E6 dan E7 yang mematikan beberapa gen supresor tumor. Hal ini memungkinkan sel-sel lapisan rahim tumbuh terlalu banyak dan menyebabkan kanker (ACS, 2014).

Protein E6 dan E7 disebut onkogen karena kemampuannya mengikat protein proapoptotik, p53 dan pRb sehingga sel yang terinfeksi aktif berproliferasi menjadi tumor. Protein virus E6 dan E7 yang menyebabkan peningkatan proliferasi sel sehingga terjadi lesi pre kanker yang kemudian dapat berkembang menjadi kanker. (Lukman Hakim, 2010)

Gen onkogen dan supresor tumor memberikan sinyal stimulasi dan inhibisi untuk meregulasi siklus sel. Sinyal tersebut diterima secara bersamaan oleh sistem disebut *cell-cycle clock*. Fungsi *clock* pada jaringan normal adalah untuk mengintegrasikan input sinyal dan untuk menentukan apakah siklus sel harus dilanjutkan. *Clock* terbentuk dari beberapa protein yang berinteraksi, yaitu *cyclins* dan *cyclin-dependent kinases*. Protein tersebut akan masuk ke dalam sel dan terakumulasi berlebihan pada beberapa kanker, termasuk kanker serviks (Dipiro *et al.*, 2008).

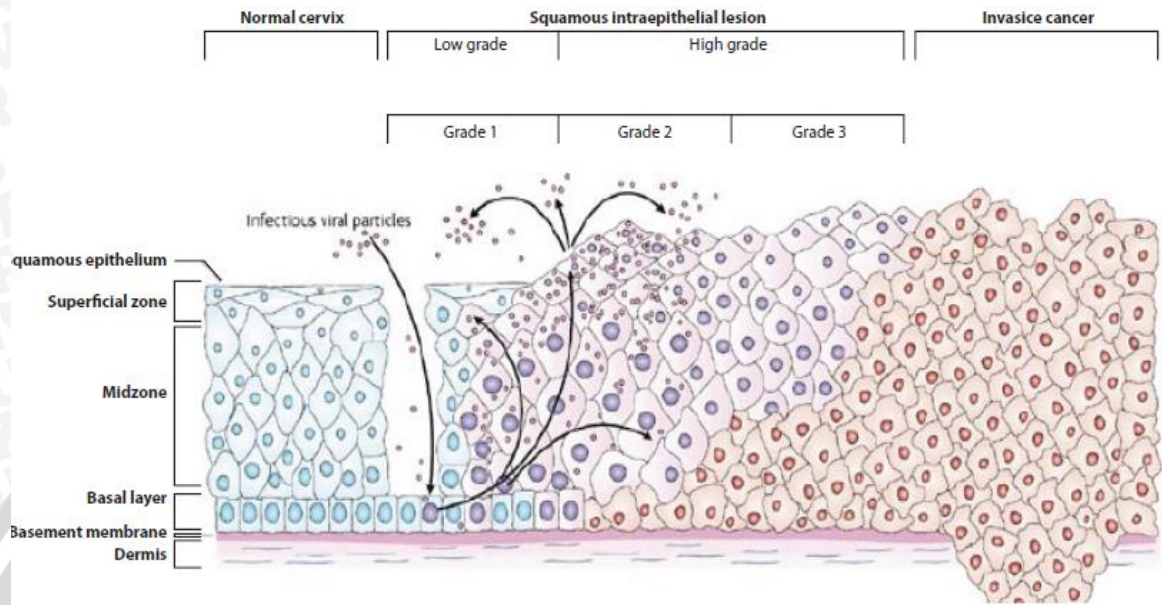
Siklus pembelahan sel kanker berbeda dengan sel normal. Perkembangan sel kanker mempengaruhi ekspresi protein-protein pengatur siklus sel, keadaan ini dapat menyebabkan peningkatan ekspresi *cyclin* dan kehilangan ekspresi CDK inhibitor sehingga mengakibatkan respon yang menyimpang terhadap adanya kerusakan seluler. Siklus sel dimulai pada fase G1 dimana terjadi penentuan apakah sel meneruskan proses atau keluar dari siklus (G0, fase istirahat atau terminal). Adanya stimuli dari *platelet derived growth factors* (PDGF), *epidermal growth factor* (EGF), atau *insulin like growth factors* (IGF 1 & IGF 2) menyebabkan aktifnya siklus sel di G1. Apabila replikasi sel telah dimulai pada akhir G1 sel tidak dapat merespon terhadap stimuli faktor pertumbuhan, tetapi merespon terhadap penghambat faktor pertumbuhan, proses ini diatur oleh *cyclin dependent kinase inhibitor* (CDKi). Ada dua mekanisme yang mengontrol jalannya siklus sel yaitu: *Cyclins* dan *Checkpoints*. *Cyclin* mengatur proses tiap fase dari siklus sel yaitu untuk transisi fase G1-S diatur oleh siklin D-Cdk4 / Cdk6, cyclin E-Cdk2, dan cyclin A-Cdk2 sedangkan kompleks cyclin B-Cdk1 diperlukan untuk transisi fase G2 – M. *Checkpoints* bertugas mengawasi ada tidaknya penyimpangan pada DNA. Apabila mekanisme ini terganggu atau

terjadi penyimpangan maka dapat menyebabkan timbulnya kanker (Robin & Cotran, 2007).

Adanya lesi merupakan salah satu pendorong terjadinya kanker. Infeksi HPV ditandai dengan perubahan morfologi dan pembelahan sel yang tak terkendali akibat percepatan proliferasi dan terhambatnya diferensiasi sel. Dari infeksi HPV sampai menjadi kanker memerlukan waktu yang sangat panjang antara 10-20 tahun.. Sel-sel leher rahim abnormal yang bukan merupakan sel kanker namun dapat berkembang menjadi kanker disebut dengan cervical intra-epithelial neoplasia (CIN) atau Neoplasia Intraepitel Serviks (NIS). CIN juga disebut sebagai sel-sel prekanker yang jika tidak ditangani lebih lanjut akan berpotensi untuk berkembang menjadi kanker. Namun tidak semua wanita yang memiliki CIN akan menderita kanker. Keberadaan CIN identik dengan displasia. Kondisi-kondisi yang dapat menyebabkan perubahan sel normal menjadi sel kanker adalah :

1. Hiperplasia adalah keadaan saat sel normal dalam jaringan bertumbuh dalam jumlah yang berlebihan.
2. Displasia adalah kondisi ketika sel berkembang tidak normal dan pada umumnya terlihat adanya perubahan pada nukleusnya. Pada tahapan ini nukleus bervariasi, aktivitas mitosis meningkat dan tidak ada ciri khas sitoplasma yang berhubungan dengan diferensiasi sel pada jaringan.
3. Neoplasia merupakan kondisi sel pada jaringan yang sudah berproliferasi secara tidak normal dan memiliki sifat invasive.

**Schematic of the Progression from HPV Infection to Invasive Cancer**



Gambar 2.5 Infeksi HPV pada epitel (a) HPV menginfeksi lapisan basal (b) HPV menginfeksi ke seluruh epitel (c) HPV menyebar menembus lapisan basal (Woodman dkk, 2007)

Perkembangan epitel normal menjadi sel kanker invasif, secara histologis karsinoma sel skuamosa diklasifikasikan oleh WHO menjadi (Woodman dkk, 2007) :

1. *Well differentiated (Grade I)*: yaitu proliferasi sel-sel tumor dimana sel-sel keratin basaloid masih berdiferensiasi dengan baik membentuk keratin (keratin pearl)
2. *Moderate differentiated (Grade II)*: yaitu proliferasi sel-sel tumor dimana sebagian sel-sel basaloid tersebut menunjukkan diferensiasi, membentuk keratin.
3. *Poorly differentiated (Grade III)*: yaitu proliferasi sel-sel tumor dimana seluruh sel-sel basaloid tidak berdiferensiasi membentuk keratin, sehingga sulit dikenali lagi.

### 2.2.6 Faktor Resiko

Faktor resiko yang dapat memicu kanker serviks adalah sebagai berikut (ACS,2014):

1. Infeksi virus papiloma manusia : Faktor risiko terpenting pada kanker serviks adalah infeksi oleh virus papiloma manusia (HPV).
2. Merokok : Wanita yang merokok sekitar dua kali lebih mungkin sebagai non-perokok untuk mendapatkan kanker serviks. Hasil produk tembakau telah ditemukan di dalam lendir serviks wanita yang merokok. Zat ini merusak DNA dari sel-sel leher rahim dan dapat berkontribusi terhadap perkembangan kanker serviks. Merokok juga membuat sistem kekebalan tubuh sehingga kurang efektif dalam memerangi infeksi HPV.
3. Paparan radiasi dan pencemaran bahan kimia dalam jangka waktu yang lama,
4. Perilaku seksual dengan multipel mitra seks
5. Imunosupresi :

Human immunodeficiency virus (HIV), virus yang menyebabkan AIDS, merusak sistem kekebalan tubuh dan menempatkan perempuan pada risiko tinggi untuk infeksi HPV. Sistem kekebalan tubuh adalah penting dalam menghancurkan sel-sel kanker dan memperlambat pertumbuhan dan penyebaran mereka.

Pada wanita dengan HIV, sebuah serviks pra-kanker mungkin berkembang menjadi kanker invasif lebih cepat dari biasanya. Selain itu risiko terkena kanker serviks adalah pada pasien yang menggunakan obat untuk menekan respon kekebalan tubuh mereka, seperti yang sedang dirawat karena penyakit autoimun (di mana sistem kekebalan tubuh melihat jaringan tubuh sendiri

sebagai benda asing dan akan menyerang sistem tubuh sendiri) atau pada pasien yang memiliki riwayat transplantasi organ.

6. Infeksi Chlamydia: Chlamydia adalah jenis relatif umum dari bakteri yang dapat menginfeksi sistem reproduksi. Beberapa studi telah melihat risiko yang lebih tinggi dari kanker serviks pada wanita yang darahnya hasil tes menunjukkan bukti adanya infeksi klamidia (dibandingkan dengan wanita yang memiliki hasil tes normal). Wanita yang terinfeksi klamidia seringkali tidak menunjukkan gejala. Bahkan, pasien tidak tahu bahwa mereka terinfeksi sama sekali kecuali mereka diuji untuk klamidia selama pemeriksaan panggul.

7. Diet rendah buah dan sayuran dan memiliki riwayat keluarga kanker serviks

8. Kelebihan berat badan dan wanita gemuk lebih mungkin untuk mengembangkan adenokarsinoma serviks.

9. Penggunaan jangka panjang dari kontrasepsi oral (pil KB) :

Ada bukti bahwa menggunakan kontrasepsi oral (OC) untuk waktu yang lama meningkatkan risiko kanker serviks. Dalam sebuah penelitian, risiko kanker serviks dua kali lipat pada wanita yang mengambil pil KB lebih dari 5 tahun, tapi risiko kembali normal 10 tahun setelah mereka berhenti.

10. Setelah beberapa kehamilan jangka penuh:

Wanita yang telah memiliki 3 atau lebih kehamilan jangka penuh memiliki peningkatan risiko mengembangkan kanker serviks. Bahwa perempuan harus memiliki hubungan seks tanpa kondom untuk hamil, sehingga mereka mungkin memiliki lebih banyak eksposur untuk HPV dan penelitian telah menunjukkan perubahan hormon selama kehamilan sebagai kemungkinan membuat perempuan lebih rentan terhadap infeksi HPV atau pertumbuhan kanker selain

itu disebabkan pada wanita hamil mungkin memiliki sistem kekebalan tubuh lemah, sehingga memungkinkan untuk infeksi HPV dan pertumbuhan kanker.

11. Wanita lebih muda dari 17 tahun di kehamilan jangka penuh pertama:

Wanita dengan umur 17 tahun atau lebih mudah dari 17 tahun yang memiliki kehamilan jangka penuh pertama terbukti 2 kali lebih mungkin untuk mendapatkan kanker serviks di kemudian hari daripada wanita yang menunggu untuk hamil sampai mereka 25 tahun atau lebih.

12. (DES) : DES adalah obat hormonal yang diberikan kepada beberapa wanita untuk mencegah keguguran, terbukti dapat mengembangkan adenokarsinoma-sel yang jelas dari serviks vagina

Faktor resiko yang dapat memicu kanker seviks menurut Munoz, Xavier Castellsagu´e, Amy Berrington de Gonz´alez, dan Lutz Gissmann terbagi established cofactor dan probable cofactor yaitu sebagai berikut :

Established and probable cofactors in cervical carcinogenesis	
Established cofactors	Probable cofactors
Smoking	HSV-2* coinfection
Long term OC* use	<i>Chlamydia trachomatis</i> coinfection
HIV* coinfection	Immunosuppression
High parity	Diet and nutrition <sup>a</sup>

\*HSV-2: herpes simplex virus type-2; OC: oral contraceptives; HIV: human immunodeficiency virus.  
<sup>a</sup> Protective effect for high consumption of fruits and vegetables.

Gambar 2.6 Faktor resiko utama dan penunjang terjadinya kanker serviks

(Munoz dkk, 2006)





### 2.2.7 Tanda dan Gejala

Tanda adanya kanker serviks, antara lain perdarahan vagina abnormal, seperti pendarahan setelah hubungan seks vagina, pendarahan setelah menopause, perdarahan dan bercak antara periode menstruasi, pendarahan setelah pemeriksaan pinggul, dan memiliki (menstruasi) periode yang lebih panjang atau lebih berat dari biasanya, serta nyeri pada daerah pinggul dan nyeri bagian rahim selama berhubungan seksual dan saat buang air kecil (American cancer society, 2014).

Pada stadium lanjut, penderita akan sering mengeluhkan keputihan yang berwarna putih atau kuning kehijauan yang berbau busuk sangat khas dan tidak gatal, serta merasa cepat lelah dan kehilangan berat badan, nafsu makan berkurang, badan menjadi kurus kering karena kurang gizi, edema kaki, timbul iritasi kandung kencing dan poros usus besar bagian bawah (rectum) (Handriani, 2013)

### 2.2.8 Stadium Kanker Serviks

Staging kanker serviks menurut International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) dan American Joint Committee on Cancer (AJCC) sebagai berikut :

**Stadium I:** Karsinoma yang hanya menyerang serviks (tanpa bisa mengenali ekstensi kecorpus)

IA: Karsinoma invasif yang hanya didiagnosis melalui pemeriksaan mikroskopis, kedalaman invasi  $\leq 5$  mm dan ekstensi terluas  $\geq 7$  mm

- IA1: Invasi stroma sedalam  $\leq 3$  mm dan seluas  $\leq 7$  mm

- IA2: Invasi stroma sedalam > 3 mm dan seluas > 7 mm

IB: Lesi yang nampak secara klinis, terbatas pada serviks uteri atau kanker preklinis yang lebih besar daripada stadium IA

- IB1: Lesi yang nampak  $\leq$  4 cm
- IB2: Lesi yang nampak > 4 cm

**Stadium II:** Karsinoma yang menginvasi dekat uterus, tapi tidak menginvasi dinding pelvis atau sepertiga bawah vagina

IIA: Tanpa invasi ke parametrium

- IIA1: Lesi yang nampak  $\leq$  4 cm
- IIA2: Lesi yang nampak > 4 cm

IIB: Nampak invasi ke parametrium

**Stadium III:** Tumor meluas ke dinding pelvis dan atau melibatkan sepertiga bawah vagina dan atau menyebabkan hidronefrosis atau merusak ginjal

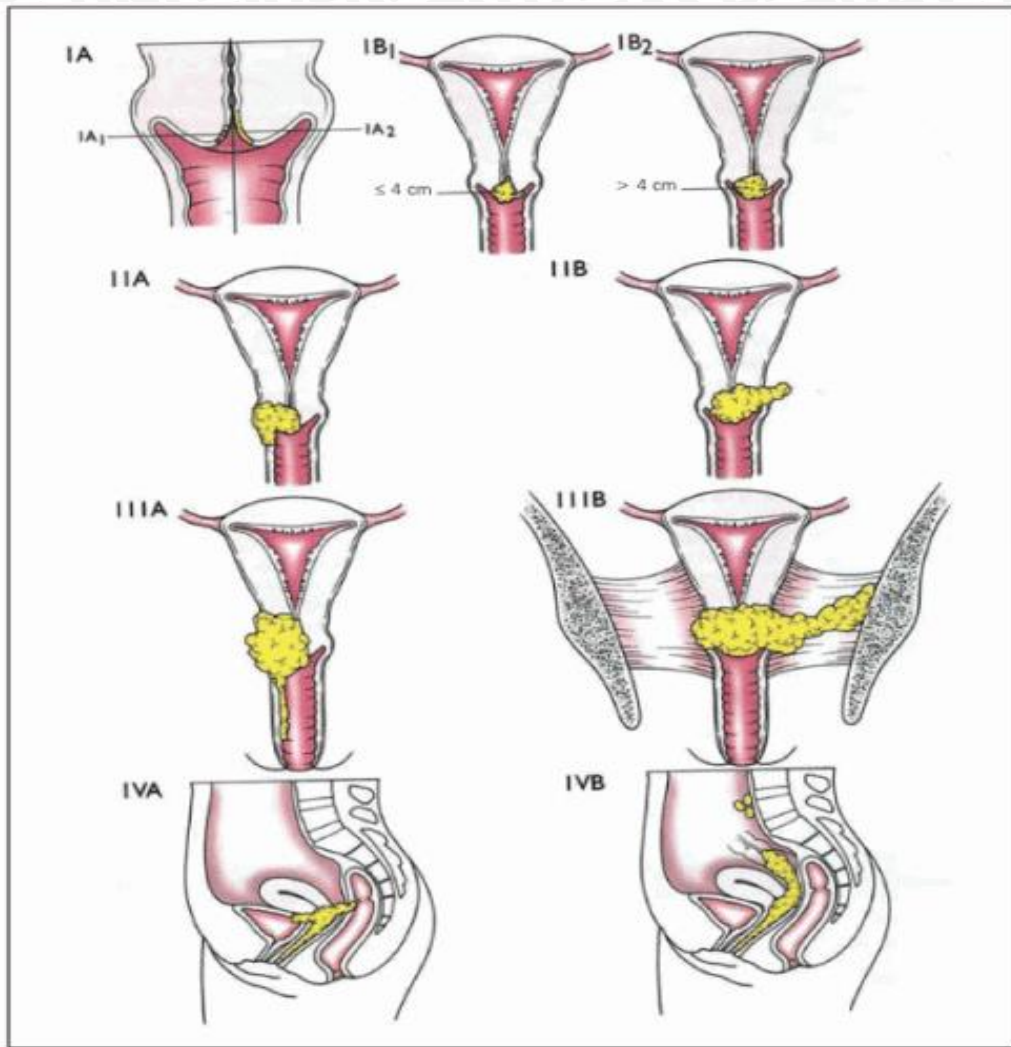
IIIA: Tumor melibatkan sepertiga bawah vagina, tanpa ekstensi ke dinding pelvis

IIIB: Ekstensi ke dinding pelvis dan atau hidronefrosis atau merusak ginjal

**Stadium IV:** Karsinoma yang meluas ke pelvis sejati atau telah melibatkan mukosa kandung kemih atau rektum.

IVA: Pertumbuhannya menyebar ke organ-organ sekitarnya

IVB: Menyebar ke organ yang jauh



Gambar 2.7 Staging kanker serviks menurut FIGO dan AJCC (ACS, 2014)

### 2.2.9 Terapi

Pilihan terapi pasien kanker serviks tergantung pada tahap stadium penyakit. Jenis pengobatan untuk kanker serviks meliputi: Operasi, Terapi Radiasi, Kemoterapi, dan Terapi Target. Untuk tahap awal kanker serviks, baik operasi atau radiasi dikombinasikan dengan kemoterapi dapat digunakan. Untuk tahap selanjutnya kemoterapi digunakan untuk mengobati kanker serviks stadium lanjut. Pemulihan adalah tujuan dari tim perawatan kanker Anda. Jika obat tidak

mungkin, tujuannya mungkin untuk menghapus atau menghancurkan sebanyak kanker namun mungkin untuk membantu pasien hidup lebih lama dan merasa lebih baik. Kadang-kadang pengobatan ditujukan untuk mengurangi gejala dan disebut perawatan paliatif (ACS, 2014).

Jenis dan stadium kanker yang tinggi akan mungkin membutuhkan lebih dari satu jenis pengobatan. Tim pengobatan kanker meliputi :

1. A ginekolog: dokter yang merawat penyakit pada sistem reproduksi wanita
2. Onkologi ginekologi: dokter yang mengkhususkan diri dalam kanker sistem reproduksi wanita
3. Onkologi radiasi: seorang dokter yang menggunakan radiasi untuk mengobati kanker
4. Onkologi medis: dokter yang menggunakan kemoterapi dan obat-obatan lainnya untuk mengobati kanker
5. Banyak spesialis lain mungkin terlibat dalam perawatan pasien kanker serviks, termasuk praktisi perawat, farmasis, psikolog, pekerja sosial, dan spesialis rehabilitas.

### **2.2.9.1 Pembedahan**

Pembedahan kanker serviks meliputi Cryosurgery, Laser surgery, Conization, Histerektomi, Radical hysterectomy, Trachelectomy, *Pelvic exenteration*, dan Pelvic lymph node dissection.

#### **2.2.9.1.1 Cryosurgery**

Sebuah probe metal yang didinginkan dengan nitrogen cair dan ditempatkan langsung pada serviks. Metode ini membunuh sel-sel abnormal dengan membekukan sel dan pasien akan memiliki banyak debit coklat berair selama beberapa minggu. Cryosurgery digunakan untuk mengobati karsinoma in situ serviks (stadium 0) (ACS, 2014).

#### 2.2.9.1.2 Operasi laser

Sebuah sinar laser terfokus, diarahkan melalui vagina, digunakan untuk menguapkan (membakar) sel abnormal atau menghapus sepotong kecil jaringan dan dilakukan dengan anestesi lokal (mati rasa obat). Operasi laser digunakan untuk mengobati karsinoma in situ serviks (stadium 0) (ACS, 2014).

#### 2.2.9.1.3 Conization

Sepotong jaringan berbentuk kerucut akan dihapus dari leher rahim. Hal ini dilakukan dengan menggunakan pisau bedah atau laser yang (pisau dingin cone biopsy) atau menggunakan kawat tipis yang dipanaskan oleh listrik (loop electrosurgical, LEEP atau prosedur LEETZ) kemudian diperiksa di bawah mikroskop. Jika margin (tepi luar) dari kerucut mengandung kanker (atau pra-kanker) sel (disebut margin positif). Metode biopsi kerucut ini dapat digunakan untuk mendiagnosa kanker sebelum pengobatan tambahan dengan operasi atau radiasi dan dapat digunakan sebagai satu-satunya pengobatan pada wanita dengan awal (stadium IA1) kanker yang ingin mempertahankan kemampuan mereka untuk memiliki anak (kesuburan) (ACS, 2014).

#### 2.2.9.1.4 Histerektomi

Ini adalah operasi untuk mengangkat rahim (baik tubuh rahim dan leher rahim). Kelenjar getah bening vagina dan panggul tidak dihapus (tidak diangkat). Ovarium dan tuba fallopi biasanya dibiarkan di tempat kecuali ada alasan lain untuk menghapusnya. Ketika rahim tersebut diangkat melalui sayatan bedah di depan perut, itu disebut histerektomi abdominal. Ketika rahim tersebut diangkat melalui vagina, itu disebut histerektomi vaginal. Ketika rahim dihapus menggunakan laparoscopi, itu disebut histerektomi laparoscopi. Laparoscopi memungkinkan bagian dalam perut dan panggul untuk dilihat melalui tabung tipis dengan kamera di ujung (yang laparoskop) yang dimasukkan ke dalam satu atau lebih sayatan bedah kecil. Instrumen kecil dapat dikontrol melalui tabung, sehingga ahli bedah membuat luka dan menghilangkan jaringan melalui tabung tanpa membuat potongan besar di bagian perut. Laparoskop juga dapat memudahkan dokter untuk mengangkat rahim, ovarium, dan tuba fallopi melalui sayatan vagina. Hal ini disebut histerektomi vaginal dibantu laparoscopi. Dalam beberapa kasus, laparoscopi dilakukan dengan alat khusus untuk membantu ahli bedah melihat lebih baik dan dengan instrumen yang dikendalikan oleh dokter bedah. Ini disebut robotic-assisted surgery. Anestesi digunakan untuk semua operasi ini. Waktu pemulihan dari rumah sakit cenderung lebih pendek untuk histerektomi laparoscopi atau vagina daripada histerektomi abdominal. Untuk histerektomi laparoscopi atau vagina, tinggal di rumah sakit biasanya 1 sampai 2 hari diikuti dengan periode pemulihan 2 sampai 3 minggu. Tinggal di rumah sakit 3 sampai 5 hari adalah umum untuk histerektomi abdominal, dan pemulihan lengkap membutuhkan waktu sekitar 4 sampai 6 minggu. Komplikasi yang biasa tetapi dapat mencakup perdarahan yang berlebihan, infeksi luka, atau kerusakan pada sistem kemih atau usus (ACS, 2014).

Histerektomi digunakan untuk mengobati tahap IA1 kanker serviks. Hal ini juga digunakan untuk beberapa tahap 0 kanker (karsinoma in situ), jika sel-sel kanker ditemukan di tepi biopsi kerucut (ini disebut margin positif). Sebuah histerektomi juga digunakan untuk mengobati beberapa kondisi non-kanker. Yang paling umum ini adalah leiomioma, sejenis tumor jinak umumnya dikenal sebagai fibroid (ACS, 2014).

Histerektomi tidak mengubah kemampuan wanita untuk merasakan kenikmatan seksual. Seorang wanita tidak membutuhkan rahim atau serviks untuk mencapai orgasme (ACS, 2014).

#### 2.2.9.1.5 Histerektomi radikal

Untuk operasi ini, ahli bedah menghapus rahim bersama dengan jaringan sebelah rahim (parametria dan ligamen uterosakral) dan bagian atas (sekitar 1 inci) dari vagina sebelah serviks. Ovarium dan tuba fallopi tidak dihapus kecuali ada beberapa alasan medis lain untuk melakukannya. Operasi ini biasanya dilakukan melalui sayatan perut. Seringkali, beberapa kelenjar getah bening panggul yang dihapus juga (prosedur ini, dikenal sebagai diseksi kelenjar getah bening) (ACS, 2014).

Pendekatan bedah lain disebut histerektomi vaginal radikal dibantu laparoskopi. Operasi ini menggabungkan histerektomi vaginal radikal dengan laparoskopi panggul node dissection. Laparoskopi memungkinkan bagian dalam perut dan panggul untuk dilihat melalui tabung tipis dengan kamera di ujung (yang laparoskop) yang dimasukkan ke dalam satu atau lebih sangat sayatan bedah kecil. Instrumen kecil dapat dikontrol melalui tabung, sehingga ahli bedah dapat membuat luka dan menghilangkan jaringan melalui tabung tanpa membuat

potongan besar di bagian perut. Laparoskop dapat memudahkan dokter untuk mengangkat rahim, ovarium, dan tuba falopi melalui sayatan vagina. Laparoskopi juga dapat digunakan untuk melakukan histerektomi radikal melalui perut. Kelenjar getah bening yang dihapus juga. Hal ini disebut laparoskopi dibantu histerektomi radikal dengan limfadenektomi. Keuntungan metode ini adalah kehilangan darah lebih rendah dan tinggal pendek di rumah sakit setelah operasi (dibandingkan dengan operasi menggunakan sayatan biasa). Namun, cara ini untuk mengobati kanker serviks masih relatif baru, dan peran utama dalam pengobatan masih sedang dipelajari. Jaringan lebih dihapus dalam histerektomi radikal dari dalam satu sederhana, sehingga tinggal di rumah sakit bisa lebih lama, sekitar 5 sampai 7 hari. Karena rahim dihapus, ini hasil operasi pada infertilitas. Karena beberapa dari saraf ke kandung kemih dikeluarkan, beberapa wanita memiliki masalah mengosongkan kandung mereka setelah operasi ini dan mungkin perlu kateter untuk sementara waktu. Komplikasi yang biasa tetapi dapat mencakup perdarahan yang berlebihan, infeksi luka, atau kerusakan pada sistem kemih dan usus (ACS, 2014).

#### 2.2.9.1.6 Trachelectomy

Prosedur ini menghilangkan leher rahim dan bagian atas vagina tetapi tidak tubuh rahim, sehingga memungkinkan wanita diperlakukan tanpa kehilangan kemampuan mereka untuk memiliki anak. Dokter bedah menempatkan "domet-string" stitch bertindak sebagai pembuka buatan serviks di dalam rongga rahim. Kelenjar getah bening di dekatnya juga dihapus menggunakan laparoskopi yang mungkin memerlukan sayatan lain (cut). Operasi ini dilakukan baik melalui vagina atau perut. Setelah trachelectomy, beberapa



wanita dapat membawa kehamilan untuk jangka dan melahirkan bayi yang sehat dengan operasi caesar (ACS, 2014).

#### 2.2.9.1.7 Exenteration panggul

Ini adalah operasi yang lebih luas yang dapat digunakan untuk mengobati kanker serviks berulang. Dalam operasi ini, semua organ dan jaringan yang sama dikeluarkan seperti histerektomi radikal dengan panggul diseksi kelenjar getah bening (kelenjar getah bening diseksi dibahas pada bagian berikutnya). Selain itu, kandung kemih, vagina, rektum, dan bagian dari usus besar juga dapat dihapus, tergantung di mana kanker telah menyebar. Dampak seksual dari exenteration panggul, pemulihan dari jumlah exenteration panggul membutuhkan waktu yang lama. Kebanyakan wanita tidak mulai merasa seperti mereka lagi selama 6 bulan setelah operasi. Beberapa mengatakan butuh satu atau dua tahun untuk menyesuaikan sepenuhnya (ACS, 2014).

#### 2.2.9.1.8 Pelvic lymph node dissection (Diseksi Kelenjar Getah bening)

Kanker yang dimulai di leher rahim dapat menyebar ke kelenjar getah bening di panggul (kelenjar getah bening adalah koleksi sekumpulan kacang jaringan sistem kekebalan tubuh). Untuk memeriksa kelenjar getah bening menyebar, ahli bedah mungkin menghapus beberapa kelenjar getah bening ini. Prosedur ini dikenal sebagai diseksi kelenjar getah bening atau kelenjar getah bening sampling. Hal ini dilakukan pada waktu yang sama sebagai histerektomi (atau trachelectomy). Menghapus kelenjar getah bening dapat menyebabkan masalah drainase cairan di kaki. Hal ini dapat menyebabkan pembengkakan parah di kaki, kondisi yang disebut lymphedema (ACS, 2014).

### 2.2.9.2 Radiasi

Terapi radiasi untuk kanker serviks menggunakan energi tinggi sinar-x atau partikel untuk membunuh sel-sel kanker. Terdapat 2 macam terapi radiasi, yaitu *external beam radiation* dan *brachytherapy*. *External beam radiation* disebut terapi radiasi sinar eksternal (EBRT) dan merupakan pengobatan utama untuk kanker serviks sedangkan *brachytherapy* merupakan terapi radiasi internal.

#### 2.2.9.2.1 Radiasi sinar eksternal

Salah satu cara untuk memberikan radiasi adalah untuk tujuan sinar-x di kanker dari luar tubuh. Pengobatan ini seperti mendapatkan x-ray biasa, tetapi dosis radiasi lebih kuat. Setiap pengobatan hanya berlangsung beberapa menit, tidak menyakitkan, tetapi tidak mengakibatkan beberapa efek samping. Ketika radiasi digunakan sebagai pengobatan utama untuk kanker serviks, EBRT biasanya dikombinasikan dengan kemoterapi (disebut kemoradiasi bersamaan). Seringkali, ini adalah dosis rendah obat yang disebut cisplatin, tetapi obat kemoterapi lainnya dapat digunakan juga. Perlakuan radiasi diberikan 5 hari seminggu selama 6 sampai 7 minggu untuk menyelesaikan. Efek samping yang umum dari terapi radiasi sinar eksternal meliputi: Kelelahan (kelelahan), sakit perut, diare atau loose stools (jika radiasi diberikan ke panggul atau perut), mual dan muntah, dan adanya perubahan kulit. Perubahan kulit adalah yang paling umum sebagai radiasi melewati kulit untuk kanker, dapat merusak sel-sel kulit. Hal ini dapat menyebabkan iritasi mulai dari yang ringan, kemerahan sementara untuk mengupas. Kulit dapat melepaskan cairan, yang dapat menyebabkan infeksi, sehingga daerah terkena radiasi harus hati-hati dibersihkan dan dilindungi.

Radiasi ke panggul juga dapat mengiritasi kandung kemih (sistitis radiasi) menyebabkan ketidaknyamanan dan dorongan untuk buang air kecil sering. Radiasi dapat mempengaruhi vulva dan vagina, membuat mereka sensitif dan sakit, dan kadang-kadang menyebabkan pelepasan. Radiasi panggul juga dapat mempengaruhi ovarium, yang menyebabkan perubahan menstruasi dan bahkan menopause dini. Radiasi juga dapat menyebabkan jumlah darah rendah, yang dapat menyebabkan: Anemia (sel darah merah rendah), yang dapat menyebabkan Anda merasa lelah dan Leukopenia (sel darah putih rendah), yang meningkatkan risiko infeksi serius.

Efek samping tersebut meningkatkan dalam minggu-minggu setelah radiasi dihentikan. Jumlah darah cenderung lebih rendah saat kemoterapi diberikan dengan radiasi dan kelelahan dan mual juga cenderung lebih buruk.

#### 2.2.9.2.2 Radiasi Sinar Internal

Tipe lain dari terapi radiasi disebut brachytherapy, atau terapi radiasi internal. Ini melibatkan menempatkan sumber radiasi di atau dekat kanker. Untuk jenis brachytherapy yang paling sering digunakan untuk mengobati kanker serviks, brachytherapy intrakaviter, sumber radiasi ditempatkan dalam perangkat yang ada di vagina (dan kadang-kadang leher rahim) dan kegunaan lain dari Brachytherapy meliputi :

- Untuk mengobati kanker serviks pada wanita yang telah menjalani histerektomi, bahan radioaktif ditempatkan dalam silinder dalam vagina.
- Untuk mengobati seorang wanita yang masih memiliki rahim, bahan radioaktif dapat ditempatkan dalam tabung logam kecil yang disebut tandem yang berlangsung di dalam rahim, bersama dengan pemegang

logam bulat kecil yang disebut ovoid ditempatkan di dekat leher rahim, hal ini kadang-kadang disebut tandem dan pengobatan bulat telur.

Dosis rendah tingkat brachytherapy selesai hanya dalam beberapa hari. Selama waktu itu, pasien tetap di tempat tidur rumah sakit dengan instrumen memegang bahan radioaktif di tempat. Dosis tinggi tingkat brachytherapy dilakukan sebagai pasien rawat jalan selama beberapa perawatan (sering setidaknya seminggu terpisah). Untuk masing-masing perlakuan dosis tinggi, bahan radioaktif dimasukkan selama beberapa menit dan kemudian dihapus. Keuntungan dari pengobatan tingkat dosis tinggi adalah bahwa Anda tidak harus tinggal diam dalam waktu yang lama. Dalam brachytherapy, radiasi hanya berjarak pendek, sehingga efek utama radiasi berada di leher rahim dan dinding vagina. Efek samping yang paling umum adalah iritasi vagina. Ini bisa menjadi merah dan sakit dan mungkin ada debit. Vulva dapat mengalami iritasi juga.

Efek samping jangka panjang dari terapi radiasi internal dan eksternal yaitu:

- Dapat menyebabkan jaringan parut yang terbentuk di vagina. Jaringan parut dapat membuat vagina lebih sempit (disebut stenosis vagina), kurang mampu meregangkan, atau bahkan lebih pendek, yang dapat membuat hubungan seks vagina yang menyakitkan. Cara lain untuk meregangkan dinding vagina adalah dengan menggunakan dilator vagina (plastik atau karet tabung yang digunakan untuk meregangkan vagina).
- Kekeringan vagina dan hubungan seksual yang menyakitkan dapat efek samping jangka panjang dari radiasi (baik brachytherapy dan radiasi sinar eksternal). Radiasi ke panggul juga dapat melemahkan tulang, yang menyebabkan patah tulang. Patah tulang panggul adalah yang paling umum, dan mungkin terjadi 2 sampai 4 tahun setelah radiasi.

### 2.2.9.3 Kemoterapi

Kemoterapi merupakan terapi menggunakan obat untuk membunuh kanker yang dapat diberikan secara intravena atau oral. Obat beraksi melalui peredaran darah untuk mencapai sel kanker pada bagian tubuh. Kemo ditujukan pada siklus sel, dimana setiap periode terapi diikuti dengan periode perbaikan. Terapi ini biasanya diberikan selama beberapa bulan (ACS, 2014).

Kemoterapi digunakan dalam beberapa keadaan, pengobatan pilihan radiasi dan kemoterapi diberikan bersamaan (disebut kemoradiasi bersamaan) dapat meningkatkan terapi radiasi yang lebih baik. Kadang-kadang kemoterapi juga diberikan (tanpa radiasi) sebelum dan / atau setelah kemoradiasi. Kemo juga dapat digunakan untuk mengobati kanker yang telah menyebar ke organ dan jaringan lain dan juga dapat membantu ketika kanker datang kembali setelah perawatan dengan kemoradiasi. Pilihan untuk kemoradiasi bersamaan meliputi (ACS, 2014) :

- Cisplatin diberikan mingguan selama radiasi. Obat ini diberikan ke dalam vena (IV) sekitar 4 jam sebelum pengangkatan radiasi.
- Cisplatin ditambah 5-fluorouracil (5-FU) yang diberikan setiap 4 minggu selama radiasi.

Obat yang paling sering digunakan untuk mengobati kanker serviks stadium lanjut meliputi (seringkali kombinasi ini digunakan) (ACS, 2014) :

- Cisplatin
- Carboplatin
- Paclitaxel (Taxol®),
- Topotecan
- Gemcitabine (Gemzar®)

Beberapa obat lain dapat digunakan juga, seperti docetaxel (Taxotere®), ifosfamide (Ifex®), 5-fluorouracil (5-FU), irinotecan (Camptosar®, CPT-11), dan mitomycin

Obat kemoterapi membunuh sel kanker tetapi juga merusak beberapa sel normal, yang dapat menyebabkan efek samping tertentu. Efek samping tergantung pada jenis obat, jumlah yang diambil, dan lamanya waktu Anda diperlakukan. Efek samping yang umum dari kemoterapi dapat mencakup (ACS, 2014) :

- Mual dan muntah
- Kehilangan selera makan
- Kehilangan rambut
- Sariawan
- Kelelahan (kelelahan)

Karena kemoterapi dapat merusak sel-sel darah yang memproduksi sumsum tulang, jumlah sel darah mungkin menjadi rendah. Hal ini dapat mengakibatkan (ACS, 2014) :

- Kesempatan peningkatan infeksi (dari kekurangan sel darah putih)
- Pendarahan atau memar setelah luka kecil atau luka (karena kekurangan trombosit darah)
- Sesak napas (karena jumlah sel darah merah yang rendah)

Ketika kemoterapi diberikan dengan radiasi, efek samping sering lebih parah. Mual dan kelelahan sering lebih buruk. Diare juga dapat menjadi masalah jika kemoterapi diberikan pada saat yang sama sebagai radiasi.

#### 2.2.9.4 Targeted Therapy

Obat dengan target tertentu bekerja dengan mekanisme yang berbeda dengan obat kemoterapi standar, dan biasanya memiliki efek samping yang lebih rendah. Untuk tumor bisa tumbuh, harus membentuk pembuluh darah baru untuk sebagai nutrisi sel tumor. Proses ini disebut angiogenesis. Beberapa obat ditargetkan menghalangi pertumbuhan pembuluh darah baru dan disebut inhibitor angiogenesis (ACS, 2014).

Bevacizumab (Avastin®) adalah inhibitor angiogenesis yang dapat digunakan untuk mengobati kanker serviks stadium lanjut. Ini adalah antibodi monoklonal (versi buatan manusia dari protein sistem kekebalan tertentu) yang menargetkan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), sebuah protein yang membantu pembuluh darah baru terbentuk (ACS, 2014).

Obat ini sering digunakan dengan kemoterapi untuk sementara waktu. Kemudian jika kanker merespon, kemoterapi dapat dihentikan dan bevacizumab diberikan dengan sendirinya sampai kanker mulai tumbuh lagi. Sebuah efek samping yang jarang namun serius adalah pembentukan koneksi abnormal (disebut fistula) antara vagina dan bagian dari usus besar atau usus (ACS, 2014)

### 2.3 Sel HeLa

Sel HeLa adalah cell line yang diturunkan dari sel epitel kanker leher Rahim seorang wanita penderita kanker leher rahim bernama Henrietta Lacks yang meninggal akibat kanker pada tahun 1951. Kultur sel ini memiliki sifat semi melekat dan digunakan sebagai model sel kanker dan untuk mempelajari sinyal transduksi seluler. Sel HeLa ini cukup aman dan merupakan sel manusia yang umum digunakan untuk kepentingan kultur sel . Sel HeLa merupakan sel kanker

leher rahim akibat infeksi Human Papillomavirus (HPV 18) sehingga mempunyai sifat yang berbeda dengan sel leher rahim normal. Sebagian besar sel kanker leher rahim, termasuk sel HeLa, mempunyai gen p53 dan p105Rb dalam bentuk wild type. Jadi, gen pengatur pertumbuhan yang aktif dalam sel normal ini juga terdapat dalam sel kanker leher rahim. Namun, aktivitasnya dihambat oleh ekspresi protein E6 dan E7 dari HPV (Goodwin and DiMaio,2000; Fountoulakis,2004). Klasifikasi Sel Hela tipe CCL-2 menurut American Type Culture Collection. (2014) adalah sebagai berikut :

<b>Organisme</b>	<i>Homo sapiens</i> , human
<b>Tissue</b>	Cervix
<b>Cell Type</b>	Epithelial
<b>Product Format</b>	Frozen
<b>Morphology</b>	Epithelial
<b>Biosafety Level</b>	2 [Cells contain human papilloma virus]
<b>Disease</b>	Adenocarcinoma
<b>Gender</b>	Female
<b>HeLa Markers</b>	Y
<b>HPV</b>	16 dan 18



## 2.4 Heat shock protein (Hsp27)

### 2.4.1 Fungsi Normal Hsp27

Heat shock protein (Hsp) memiliki banyak fungsi dalam homeostasis sel termasuk regulasi ekspresi gen, replikasi DNA, transduksi sinyal, diferensiasi dan apoptosis. Ekspresi Hsp yang tidak normal dikaitkan dengan gangguan autoimun dan penyakit ganas (Foster et al., 2009). Hsp juga melindungi sel-sel dari berbagai tekanan seperti hipoksia atau iskemia, serta akan meningkat seiring suhu yang tinggi mendadak (Arrigo et al., 2013). *Heat shock protein 27* (Hsp27) merupakan anggota famili *heat shock protein* (Hsp) dengan berat molekul yang kecil (12-43 kDa). Hsp27 muncul sebagai respon terhadap *heat shock* dan kondisi stres seluler sebagai protein yang akan memicu kerusakan protein (Vidyasagar et al., 2012). Hsp27 secara konstitutif terekspresi dalam sel dan jaringan dalam jumlah yang rendah (Kanagasabai et al., 2011). Hsp27 berperan dalam peningkatan tumorigenesis, stres oksidatif, resisten terhadap terapi, inhibisi apoptosis (Chen et al., 2012) dan sebagai kemoterapi antikanker (Ma et al., 2013).

### 2.4.2 Fungsi Hsp27 pada Sel Kanker

Hsp27 telah dilaporkan terekspresi berlebihan pada kanker ovarium, kepala dan leher (Chen et al., 2012). Hsp27 yang berlebihan di dalam sel-sel ganas terbukti berperan dalam onkogenesis dan resistensi kemoterapi disebabkan karena kapasitasnya untuk menonaktifkan apoptosis (Ma et al., 2013). Hsp27 terekspresi dalam level yang tinggi untuk mendukung pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel tumor. Perubahan ekspresi Hsp27 pada jaringan yg

terinfeksi HPV telah menunjukkan bahwa protein ini memiliki peran dalam sistem biologi virus-host (Tozawa-Ono et al., 2012).

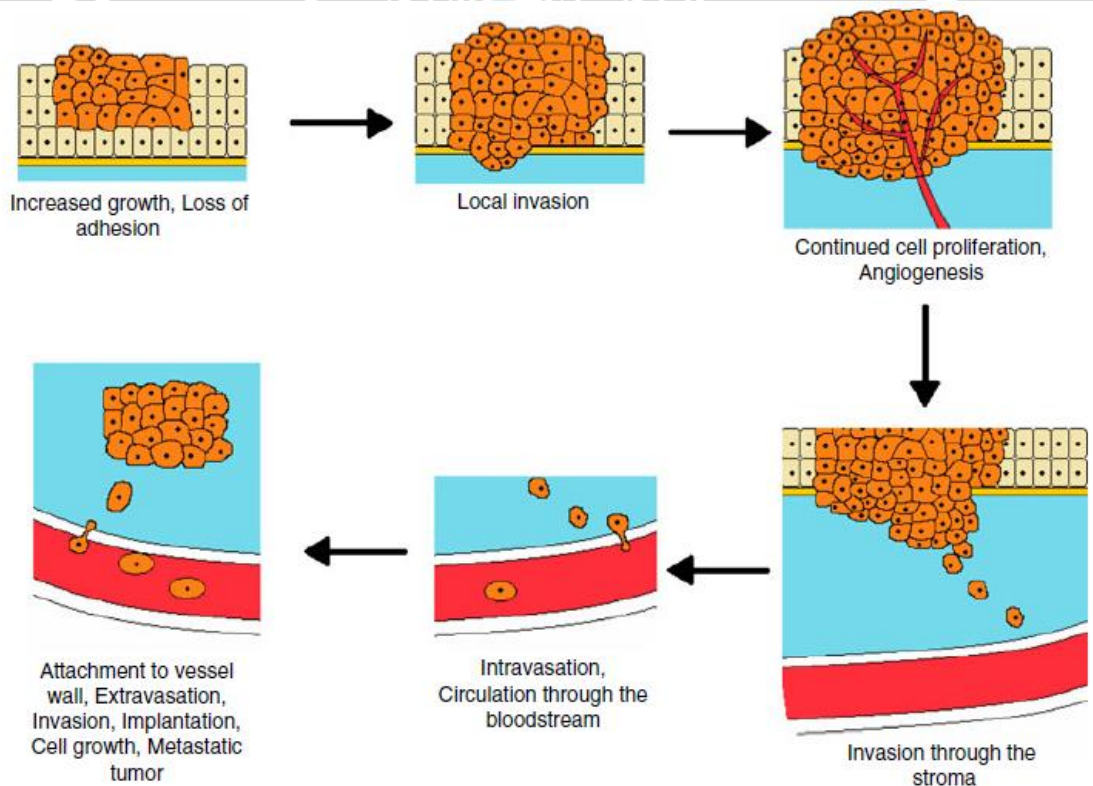
Dalam serviks Hsp27 merupakan penanda diferensiasi sel, dan terakumulasi tinggi selama proses metaplasia skuamosa (El-Ghobashy dan Herrington, 2009; Liu et al., 2011). Selain itu, ekspresi Hsp27 berfungsi melindungi sel dari apoptosis selama inflamasi (Acunzo et al., 2012). Lo Muzio et al. (2000) melaporkan bahwa ekspresi Hsp27 dikaitkan dengan karsinoma sel skuamosa yang agresif berdiferensiasi buruk. Ono et al. (2009) menunjukkan lebih luas bahwa Hsp27 tidak hanya pada karsinoma sel skuamosa tetapi dalam berbagai tahap neoplasia intraepithelial serviks, termasuk displasia dan karsinoma in situ. Aktivasi stres dalam menanggapi infeksi HPV ditunjukkan dalam peningkatan ekspresi Hsp27 dimulai dari NN ke SCC yaitu ekspresi Hsp27 dalam jaringan didiagnosis sebagai lesi non neoplastic (NN), sebagai neoplasia serviks Intraepithelial I (CIN I = identik dengan infeksi virus produktif), sebagai intraepitel serviks neoplasia II (CIN II), sebagai serviks neoplasia Intraepithelial III (CIN III = prakanker serviks), seperti pada karsinoma in situ dan sebagai karsinoma sel skuamosa (SCC). Hal ini menunjukkan bahwa Hsp27 berperan penting dalam jalur kanker pertumbuhan sel, invasi dan metastase dengan mempengaruhi molekuler yang terlibat (Cristine dkk,2013) sehingga Hsp27 menjadi biomarker untuk diagnosis kanker (Renaud et al, 2011).

## **2.5 Invasi Migrasi Adhesi**

### **2.5.1 Definisi**

Sel normal memiliki kepatuhan untuk berpindah ke lokasi lain di dalam tubuh. Perpindahan sel kanker dari lokasi primernya ke lokasi sekunder atau

tertiernya merupakan faktor utama adanya kematian yang disebabkan karena kanker. Mutasi memungkinkan peningkatan aktivitas enzim-enzim yang terlibat invasi sel kanker (MMPs). Mutasi juga memungkinkan berkurangnya atau hilangnya adhesi antar sel oleh molekul-molekul adhesi sel, meningkatnya *attachment*, degradasi membran basal, serta migrasi sel kanker. Sel-sel normal melekat satu sama lain dan dikelilingi oleh berbagai integrin adhesif. Adhesi sel yang diperantarai oleh *integrins*, *chaderins* dan molekul sel berfungsi untuk menjaga integritas jaringan, hilangnya adhesi atau berubahnya protein permukaan sel berhubungan dengan meningkatnya potensi invasi dan metastasis (Chrestella, J. 2009).



Gambar 2.8 Jalur Invasi Migrasi Adhesi - Metastase Sel Kanker (Janet et al,2010)

Pada fase invasi sel-sel telah menjadi ganas, berkembang dengan cepat dan menginfiltrasi melewati membran sel ke jaringan sekitarnya dan pembuluh darah serta pembuluh limfe. Pada angiogenesis terjadi proliferasi dari jaringan pembuluh darah yang berpenetrasi ke dalam pembuluh darah kanker, mensuplai zat makanan dan oksigen agar kanker dapat menyebar pada organ lain. Sel endotelial dirangsang untuk mendegradasi membran basal endotelial, bermigrasi ke perivaskular stroma (jaringan ikat) dan migrasi dilakukan ke arah sumber stimulus angiogenesis (Faried et al,2005).

Invasi adalah penjaralan sel tumor ke daerah di sekitarnya sehingga menimbulkan kerusakan pada jaringan di sekitarnya tersebut. Jaringan manusia tersusun menjadi serangkaian kompartemen yang dipisahkan satu sama lain oleh dua jenis matriks ekstrasel (ECM), yaitu membrane basalis dan jaringan ikat interstisium. Sel kanker juga melakukan adhesi yang digunakan sebagai salah satu media untuk berinteraksi dengan sel. Sel memiliki molekul adhesi pada permukaannya yang memungkinkan mereka menempel pada membran sel lainnya. Adhesi membantu sel untuk berada di lokasi yang tepat serta membantu menghantarkan sinyal antara sel-sel. Tahapan invasi adalah sebagai berikut (Faried et al,2007):

- 1. Meregangnya sel tumor** – Pada dasarnya, setiap sel diikat oleh lem antarsel yakni E-kaderin. Bagian E-kaderin yang berada di sitoplasma berikatan dengan beta-katenin. Molekul E-kaderin yang berdekatan mempertahankan agar sel tetap menyatu, sedangkan perlekatan homotipik yang diperantarai oleh E-kaderin menyalurkan sinyal antipertumbuhan melalui beta-katenin. Beta-katenin bebas dapat mengaktifkan transkripsi gen yang mendorong pertumbuhan. Akan tetapi, fungsi E-kaderin lenyap di hampir semua kanker

sel epitel, baik akibat mutasi inaktivasi gen E-kaderin maupun oleh aktivasi gen beta-katenin, sehingga sel tumor seolah-olah *renggang* dari sel lainnya.

2. **Melekatnya sel tumor ke berbagai protein ECM** – Contoh protein ECM: laminin dan fibronektin. Sel karsinoma memiliki lebih banyak reseptor, dan reseptor ini tersebar di seluruh membrane sel, sehingga memungkinkan perlekatan yang lebih banyak.
3. **Degradasi lokal membrana basalis dan jaringan ikat interstisium** – Sel tumor mengeluarkan enzim proteolitik untuk mengeluarkan protease. Beberapa enzim penghancur matriks yang disebut *metalloproteinase*, termasuk gelatinase, kolagenase, dan stromelisin, ikut berperan. Kolagenase tipe IV adalah suatu gelatinase yang memecah kolagen tipe IV epitel dan membrane basal vascular. Keganasan dari sel tumor ditunjukkan oleh meningkatnya kolagenase tipe IV ini, dan meningkatnya metaloproteinsase .
4. **Migrasi sel tumor menembus membrana basalis** – Migrasi diperantarai oleh berbagai sitokin yang berasal dari sel tumor, misalnya faktor motilitas autokrin. Selain itu, produk penguraian komponen matriks (misal: kolagen, laminin) dan sebagian faktor pertumbuhan (misal: *nsulin-like growth factor I* dan *II*) memiliki aktivitas kemotaktik untuk sel tumor. Sel stroma juga menghasilkan efektor parakrin untuk motilitas sel, seperti *hepatocyte growth factor*.

Metastasis adalah invasi sel tumor dalam jarak yang lebih jauh sehingga memungkinkan tumbuhnya sel tumor yang sama di organ yang baru. Pada proses metastase dipengaruhi oleh beberapa gen, salah satunya

tersebut adalah ras superfamili dari small GTP-binding protein. Ras initerdiri dari 30 jenis, diantaranya Rho, Ras, Arf/sar 1 dan Rab/Ran. Rho GTP ase bertugas mengendalikan proses migrasi sel, invasi termasuk polarisasi sel, remodelling sitoskeletal dan penerimaan sinyal-sinyal dari luar. Monomeric GTP-binding proteins dengan berat molekul rendah, sekitar 20-30 kilo Dalton (kDa), pada sel fibroblast normal juga sangat dibutuhkan untuk sel bermigrasi (Chrestella, J. 2009).

### 2.5.2 Mekanisme Invasi Migrasi Adhesi Kanker melalui Hsp27

Proses invasi migrasi adhesi sampai metastasis merupakan tanda biologis dari keganasan dan merupakan penyebab utama kanker yang berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas (Cristine dkk,2013). Hsp27 adalah tumorigenic dan menyebar merangsang pembentukan metastasis (Bausero et al 2004, 2006;. Kato et al 2000;. Gibert et al 2012.). Hsp27 berperan penting dalam jalur kanker pertumbuhan sel, yaitu invasi migrasi adhesi dan metastase sel, sehingga Hsp27 menjadi biomarker dalam diagnosis kanker (Renaud et al, 2011). *Heat shock protein* adalah protein yang dihasilkan oleh karena adanya *heat shock response* (Hsr). *Heat shock response* diatur pada tingkat transkripsi oleh suatu mekanisme yang melibatkan *Heat Shock Transcription Factor* (Hsf). Peningkatan level protein Hsp27 pada jaringan kanker dapat disebabkan karena mutasi pada faktor transkripsi, seperti *heat shock transcriptional factor-1* (HSF-1). HSF-1 memastikan aktivasi transkripsi berjalan cepat dan berperan dalam migrasi sel yaitu proses yang diperlukan untuk metastase. Pada manusia telah ditemukan tiga jenis gen Hsf yaitu Hsf-1, 2 dan 4 yang paling berperan dalam modulasi Hsr adalah Hsf-1. HSF1 dan Hsp pada sel

kanker berperan dalam tujuh keunggulan yaitu; (1) pemeliharaan berjalannya sinyal proliferasi (2) menolak kematian sel (3) menghambat penuaan replikatif (4) induksi angiogenesis tumor (5) aktivasi invasi dan metastasis (6) pemrograman ulang dari metabolisme energi dan (7) menolak kerusakan dari immune (Gambar 2.10).

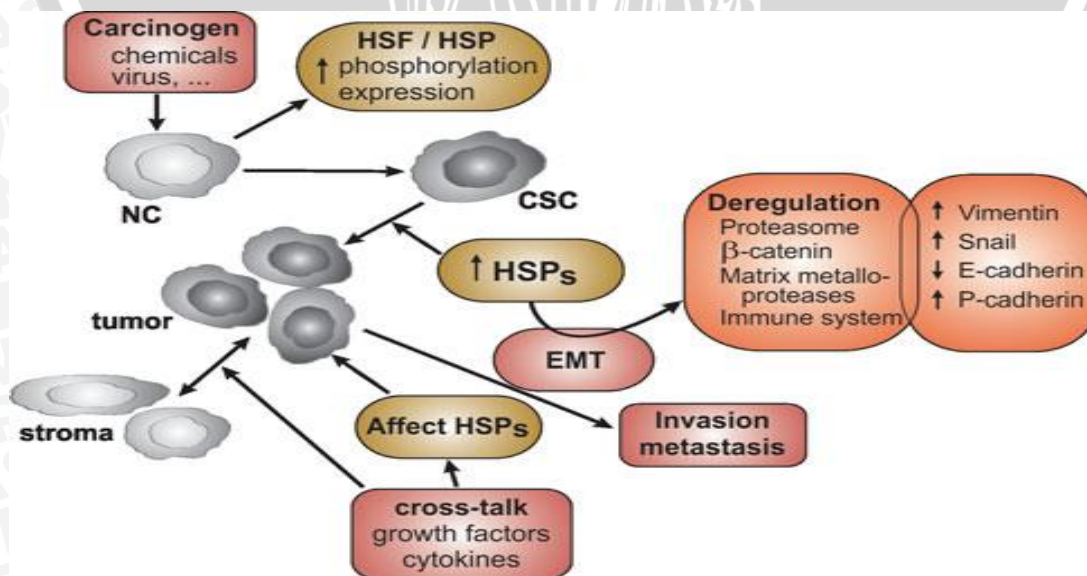


Gambar 2.9 HSF1 / HSP Transkriptome mengatur beberapa ciri-ciri yang terkait dengan tumorigenesis dan metastase sel (Daniel et al,2012)

Pada keadaan tidak ada stressor, Hsf berada pada sitoplasma dan inti dalam bentuk monomer dan tidak ada aktivitas mengikat DNA melalui interaksi dengan Hsp27 dan Hsp 70. Sebagai respons terhadap stres oksidatif, kerusakan DNA, dan stimulus stres lain, seperti signaling sel yang diinduksi oleh kondisi stres, Hsf akan berbentuk trimer dan mengikat elemen sekuen spesifik *heat shock gene promoters (heat shock element)*. Aktivitas transkripsional Hsf akan meningkatkan ekspresi Hsp27 dan membentuk formasi kompleks antara Hsf dengan Hsp27 (Calderwood,2010; Calderwood,2012; dan Muhammad,2014).

Peningkatan transkripsi Hsp pada sel tumor disebabkan karena penurunan fungsi p53 dan juga tingginya ekspresi onkogen RAS (Vidyasagar, *et al.* 2012). Selain itu di laporkan HGF (hepatocyte growth factor) diperlukan Hsp27 untuk poses proinvasi dan prometastatik yaitu merupakan faktor penting yang dibutuhkan untuk perkembangan kanker ovarium memicu invasi dan metastase (menginduksi kanker menyebar). HGF mensekresi sel-sel kanker ovarium dan menimbulkan metastase dengan spontan. Sel-sel kanker ovarium HGF menginduksi fosforilasi Hsp27 dengan mengaktifkan jalur p38MAPK. Fosforilasi diperlukan untuk kemampuan proinvasi dan prometastatik dari HGF. Fosforilasi ini adalah proses reversibel yang dikatalisis oleh kinase MAPKAP 2 dan 3 dalam menanggapi berbagai tekanan, termasuk membedakan agen sitokin inflamasi, seperti tumor necrosis factor (TNF) dan IL-1. HSP27 tidak hanya sebagai penanda perkembangan kanker ovarium, tetapi juga target yang cocok untuk terapi (Simona *et al.*,2013).

Peningkatan ekspresi Hsp dan HSF1 dapat memediasi beberapa tahapan dalam pengembangan sel ganas, termasuk transformasi sel normal, stemness, EMT, angiogenesis dan metastasis (Daniel *et al.*,2012)



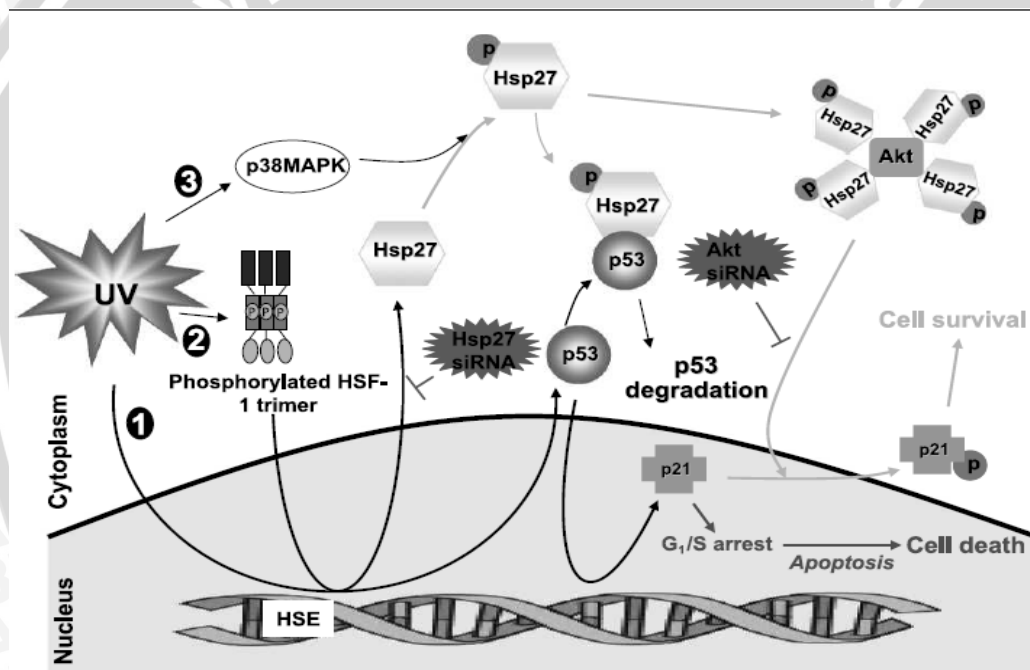


Gambar 2.10 Peran HSF1 dan Hsp dalam sel kanker ; NC sel normal, CSC sel induk kanker, EMT epitel-mesenchymal transisi (Daniel et al,2012).

Mekanisme molekuler yang mendorong Hsp27 (HspB1) dalam merangsang dan meningkatkan perkembangan tumor dan metastasis adalah HspB1 dapat memodulasi integritas sitoskeleton dan secara tidak langsung yaitu komponen matriks ekstraselular (ECM). Sel memiliki molekul adhesi pada permukaannya yang memungkinkan untuk menempel pada membran sel lainnya dengan ikatan integrin adhesif. Adhesi membantu sel untuk sampai di lokasi yang tepat dan menghantarkan sinyal antara sel satu ke sel lainnya. Protein yang terlibat dalam adhesi dan migrasi seluler adalah focal adhesi kinase (FAK). FAK memainkan peran sentral dalam integrin signaling mengatur adhesi sel, migrasi, dan invasi. Peningkatan ekspresi FAK dapat menyebabkan menurun apoptosis dan meningkatkan motilitas sel. p38 MAPK adalah mitogen yang diaktifkan protein kinase dan di mediasi berbagai proses seluler, mulai dari proliferasi dan kelangsungan hidup sel untuk invasi dan metastasis. Degradasi protein ECM dimediasi sebagian besar oleh matriks metalloproteinase (MMPs). MMPs memainkan peran dalam pertumbuhan sel normal dan pembelahan sel terus menerus berjalan membangun kembali matriks ekstraselular di sekitarnya. (Janet et al,2010; Daniel et al,2012).

HSP27 dapat meningkatkan adhesi sel dan memodulasi invasi serta migrasi sel melalui ikatan yang tinggi dengan focal adhesi kinase dan ekspresi dari MMP-2 (Lee JW dkk,2008). Menurut Daniel et al (2012) Hsp27 (HspB1) dalam meningkatkan metastasis adalah (1) Hsp27 berinteraksi dengan sitoplasma b-catenin yang menghasilkan modulasi berikutnya yaitu cadherin-

protein adhesi sel catenin. Kemudian (2) fosforilasi HspB1 yang di mediasi oleh aktivasi matriks metaloproteinase tipe 2 (MMP-2), yaitu enzim yang mencerna komponen matriks ekstraselular dari massa tumor di sekitarnya dan kemudian merangsang sel-sel tumor untuk invasi. Saat terfosforilasi HSP27 menginduksi pembentukan peningkatan F-aktin dan meningkatkan migrasi sel kemudian invasi sel meningkat. Ekspresi MMP-2 yang tinggi akan menyebabkan HSP27 semakin terpicu untuk terfosforilasi. Sehingga peningkatan ekspresi HSP27 meningkatkan metastasis sel kanker.



Gambar 2.11 Molekuler Jalur invasi Migrasi dan Adhesi melalui Regulasi Hsp27  
(Ragu Kanagasabai et al,2010)

Mekanisme molekuler jalur invasi adalah sebagai berikut (Brown and Bicknell, 2001; Janet et al,2010; Daniel et al,2012): HPV tipe 16 dan 18 dan faktor onkogen → TLR → TNF-alfa dan IL-1 → ROS → p38 MAPK → HSP27 → MMP-2 → invasi → proliferasi ↑ dan apoptosis ↓ lalu → migrasi dan adhesi → morfogenesis → metastase.

Komunikasi sel (invasi migrasi adhesi) tersebut berjalan ditandai dengan tingginya proliferasi dan rendahnya apoptosis sel kanker dengan mempengaruhi molekuler yang terlibat yaitu peningkatan ekspresi *cyclin* dan kehilangan ekspresi CDK (Cristine dkk,2013). Hsp27 merupakan regulator negatif apoptosis jalur mitokondria yang dapat memblokir kematian sel pada level yang berbeda dan dikenal sebagai antiapoptosis oleh beberapa mekanisme yang berbeda. HSP27 mengatur apoptosis berinteraksi dengan kunci komponen dari jalur sinyal apoptosis yaitu [1] protein ini pada tahap pre-mitokondria dapat menghambat stres yang menginduksi signaling melalui kemampuannya sebagai antioksidan untuk mempertahankan level glutathion dalam bentuk yang tidak teroksidasi sehingga dapat menurunkan ROS dan menetralkan efek toksik protein yang teroksidasi sedangkan pada level mitokondria, dengan mencegah permeabilisasi membran mitokondria melalui blokade translokasi Bax; dan pada level post-mitokondria, dengan berinteraksi dengan AIF dan Apaf-1. Hsp27 terutama terlibat dalam perlindungan terhadap program kematian sel melalui inhibisi apoptosis jalur *caspase*. Hsp27 dapat meregulasi aktivasi *caspase* yang di induksi oleh sitokrom c pada tahap yang berbeda, pada level pre-mitokondria [2] dengan menghambat rilis sitokrom c secara tidak langsung melalui aksinya terhadap F-actin, Bid, atau ROS dan pada level post-mitokondria [3] melalui sekuestrasi sitokrom c sitosolik. Hsp27 juga berpengaruh pada level reseptor kematian karena stimulasi CD95/Fas. Hsp27 yang terfosforilasi secara langsung berinteraksi dengan Daxx, yang menghubungkan signaling Fas terhadap protein kinase Ask1 yang memediasi kematian sel oleh *caspase* (Rérole *et al.*,2010). Akibatnya, DAXX tidak akan berikatan dengan Ask1 sehingga terjadi hambatan apoptosis (Vidyasagar *et al.*, 2012).

Dua target protein Hsp27 adalah NF- $\kappa$ B *inhibitor* I- $\kappa$ B $\alpha$  dan *cyclin-dependent kinase inhibitor* p27<sup>kip1</sup>. NF- $\kappa$ B terlibat dalam ekspresi protein antiapoptosis, seperti Bcl-2, Bcl-xl and c-IAPs (Rérole *et al.*,2010), dimana ekspresi protein antiapoptosis tersebut akan meningkat (Kanagasabai *et al.*, 2010). Dibawah kondisi stres, Hsp27 juga menstimulasi ubiquinasi/degradasi p27<sup>kip1</sup>. Akibatnya, sel tidak berakumulasi pada siklus sel fase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, namun pada fase S. Oleh karena itu, sel yang mengekspresikan Hsp27 secara berlebihan akan lebih siap untuk memulai kembali proliferasi saat kondisi stres sudah tidak terjadi (Rérole *et al.*,2010). Efek sitoprotektif yang di memiliki juga dikaitkan dengan kemampuannya untuk mengikat dan menstabilkan aktin polimerisasi (García-Arguinzonis *et al.*, 2010).

## 2.6 Yoghurt

Probiotik telah diusulkan untuk kondisi penyakit urogenital menular. Dalam studi lesi prakanker di sitologi serviks terkait human papillomavirus (HPV) di mana 54 wanita dengan positif HPV kelas rendah yaitu lesi intraepitel skuamosa (LIS) di diagnosis dengan PAP smear dan diikuti selama 6 bulan ditemukan perbedaan hasil yang signifikan yaitu adalah pengguna probiotik memiliki kesempatan dua kali lebih tinggi dari pembersihan virus HIV (60 vs 31%, P = 0,05). HPV dibersihkan 19% dari pasien kontrol dibandingkan 29% dari pengguna probiotik (P = 0,41). Studi menunjukkan bahwa probiotik membersihkan kelainan sitologi terkait HPV dan sebagai prekursor dalam mengelola kanker serviks (Veronique *et al.*,2013). Kedua probiotik baik oral dan lokal telah menunjukkan beberapa keberhasilan dalam kesehatan urogenital (Spurbeck dan Arvidson, 2011) sehingga memberikan bukti terbaik untuk pencegahan dan

pengobatan bakteri vaginosis (MacPhee et al, 2010). Selanjutnya, lactobacilli telah diusulkan untuk pengobatan dan pencegahan infeksi saluran kencing, kandidiasis vulvovaginal (Reid et al.,2009), dan bahkan untuk pencegahan HIV dan seksual infeksi menular (Bolton et al., 2008). Studi probiotik menunjukkan bahwa sediaan mikrokapsul *Lactobacillus acidophilus* pada pemberian oral (10<sup>9</sup>-10<sup>11</sup> cfu / ml) setiap hari mengurangi ukuran tumor, keanekaragaman dan perkembangan kanker pada model hewan coba tikus (Koroda et al,2015). Yoghurt adalah produk probiotik 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). SCFA merupakan isomer asam linoleat yang telah terbukti memiliki banyak manfaat kesehatan, termasuk anti-inflamasi dan efek anti-karsinogenik (Mario et al, 2012).

LAB (Lactic acid bacteria) terdiri dari kelompok mikroorganisme beragam yang disatukan oleh pembentukan asam laktat sebagai metabolit utama dari metabolisme gula, termasuk *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium* dan *Leuconostoc*. Berikut daftar tabel strain bakteri asam laktat dan fungsinya (Li Zhong, Xufei Zhang, Mihai Covasa, 2014) :

**Table 1 List of lactic acid bacterial strains and their functions**

Prevention	LAB strains	Functions
Apoptosis	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Anti-cancer cell growth and differentiation Direct induction of Beclin-1 and GRP78
	<i>L. reuteri</i>	Proliferation (Cox-2, cyclin D1) and cell survival (Bcl-2, Bcl-xL) Enhances MAPK activities including c-Jun N-terminal kinase and p38 MAPK
	<i>L. acidophilus</i> and <i>L. rhamnosus</i>	Induce Beclin-1 and GRP78, as well as indirectly through the induction of Bcl-2 and Bak
	<i>L. acidophilus</i> and <i>L. casei</i>	5-fluorouracil apoptosis induction
Antioxidant	<i>Bifidobacterium longum</i> and <i>L. acidophilus</i>	Antioxidative activity, inhibiting linoleic acid peroxidation
DNA damage	<i>Streptococcus thermophilus</i>	Releasing ROS protective factors
Immune response improvement	<i>L. acidophilus</i>	Stimulates DCs to produce inflammatory cytokines IL-12 and regulatory IL-10
	LTA-deficient <i>L. acidophilus</i>	Induces IL-10 in DCs, down-regulates IL-12 levels
	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> and <i>B. longum</i>	Increases densities of effector Foxp3 <sup>+</sup> RORγt <sup>+</sup> Tregs
	<i>L. casei</i> Shirota (LeS)	Enhance the total numbers of T cells, NK cells, MHC class II+ cells, and CD4-CD8+ T cells
Epigenetics	<i>B. adolescentis</i>	Induces cytokines, such as IFN-γ, interleukin-β (IL-1β) and TNF-α
	LTA-deficient <i>L. acidophilus</i>	Increases the production of TNF-α
	<i>L. salivarius</i> FP25	Enhances the expression of tumor suppressor genes
	<i>L. salivarius</i> FP35	Adhere to colon cancer cells and trigger bioproduction of SCFA
New anticancer function	<i>Enterococcus faecium</i> FP51	

Tabel 2.12 Daftar tabel strain bakteri asam laktat dan fungsinya (Li Zhong, Xufei Zhang, Mihai Covasa, 2014) :

**2.7 Mekanisme Metabolite Supernatant Yoghurt sebagai Antikanker Serviks**

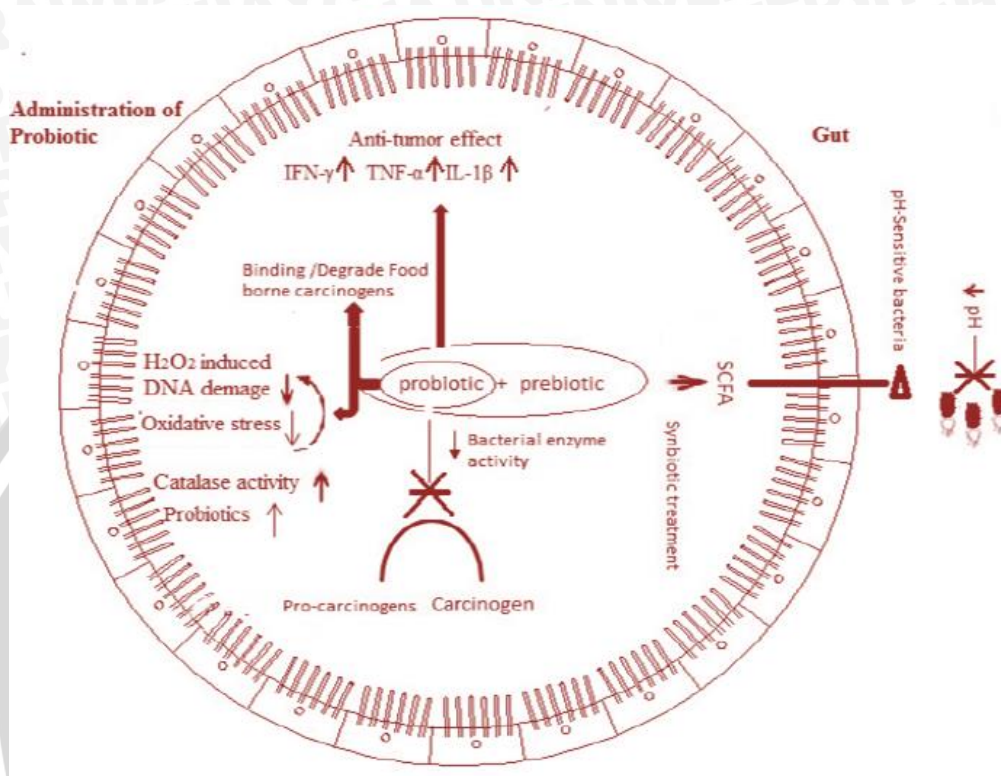
Produk fermentasi sangat direkomendasikan sebagai agen terapi alternatif (Rahman, 2013) karena dapat memodulasi sistem kekebalan tubuh inang (Ng S.C dkk, 2008). Selain sebagai modulator usus, probiotik memiliki peran mereka dalam mencegah kanker dengan efek antimikroba dan antimutagenik yang dimilikinya serta memiliki efek perlindungan terhadap karsinogenesis kolon, terutama disebabkan oleh produksi asam lemak rantai pendek dari fermentasi mikroflora usus dengan mempengaruhi perubahan ekspresi gen pada sel tumor (Min Tze Liong, 2008). Fermentasi bakteri karbohidrat dicerna menghasilkan rantai pendek asam lemak SCFA (terutama asetat,propionat dan butirrat) merupakan nutrisi dan sinyal untuk pertumbuhan mukosa usus memiliki peran dalam pencegahan kanker. Butyrate adalah yang paling disukai oleh sumber colonocytes dan merupakan komponen paling banyak

dari SCFA. Kadar butirir yang tinggi dapat mengurangi proliferasi dan menghasilkan peningkatan regulasi apoptosis (Mario et al, 2012). 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). Gugus karbonil pada metabolite SCFA dapat menstabilkan elektron tidak stabil dalam kanker (sergediene *et al*, 1999; carey, 2000).

- Asetat =  $\text{CH}_3 - \text{COOH}$
- Laktat =  $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OH}) - \text{COOH}$
- Butyrate =  $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$

Mekanisme yang terlibat yaitu immunomodulation pemulihan flora normal vagina : [1] Menghambat karsinogen dengan mengontrol keseimbangan microflora di dalam vagina [2] Menurunkan enzim bakteri yang merespon terhadap konversi pro-karsinogen menjadi karsinogen dan [3] Mengeluarkan karsinogen dengan menyerap bagian tubuh bakteri (Spurbeck dan Arvidson, 2011). Penurunan metabolite berbahaya yang dihasilkan oleh bakteri colon, dapat meningkatkan aktivitas NK-sel, dan peningkatan CD1a dalam mengembangkan sel dendritik yang telah diusulkan sebagai mekanisme antikanker (Nanno et al., 2001). Stimulasi probiotik dapat melepaskan sitokin inflamasi seperti interferon gamma, interleukin-12 (IL-12), IL-14 dan IL -10 (Min Tze Liong, 2008) serta memodulasi respon imun IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, dan IL-10

yang berperan penting pada mekanisme apoptosis dan aktivitas antiproliferasi kanker (Hara dan Fergus, 2007).



Gambar 2.13. Molekuler Jalur invasi Migrasi dan Adhesi melalui Regulasi Hsp27 (Koroda et al, 2015).

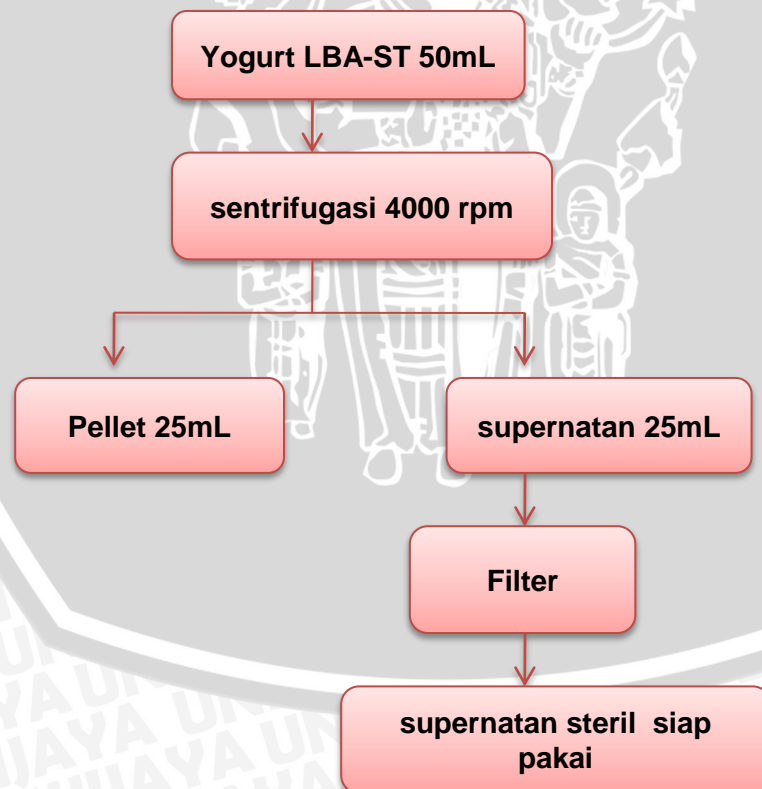
Fermentasi prebiotik menghasilkan asam lemak rantai pendek (SCFA) seperti butirat, asetat, propionat yang dapat menghasilkan penurunan pH sehingga mencegah pertumbuhan berlebih dari bakteri patogen ( yang sensitif terhadap pH dari luar). Asam lemak rantai pendek bertindak sebagai sumber karbon untuk colonocytes dan mereka melakukan metabolisme penting seperti modulasi komponen bioaktif makanan, dan sintesis vitamin. Butirat ditemukan untuk memainkan peran defensif dalam kerusakan oksidatif DNA yang disebabkan oleh H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Pada kanker dapat sel-sel epitel akan memulai membelah cepat dengan tingkat metabolisme yang tinggi dan berperan dalam peningkatan



oksidasi DNA, probiotik mengurangi kadar  $H_2O_2$  (hidrogen peroksida) yang terlibat dalam perkembangan tumor sehingga pertumbuhan tumor terhambat. Selain itu probiotic menginduksi produksi sitokin seperti TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ), IL- 1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ ) dan Interferon  $\gamma$  (Interferon- $\alpha$ ) yang berperan dalam menurunkan proliferasi kanker sehingga pertumbuhan dan perkembangan tumor terhambat (Koroda et al,2015).

## 2.8 Sentrifugasi Yoghurt

Dasar menciptakan metode ini adalah short metabolite (asam lemak rantai pendek) lebih efektif dalam menonaktifkan faktor risiko etiologi dari karsinogenesis kolon daripada high metabolite (Wollowski et al, 2001).



Short metabolite merupakan bagian supernatan sedangkan high metabolite merupakan bagian pelet (Beshkova *et al*, 2010)

## 2.9 Imunositokimia

Imunositokimia merupakan suatu metode yang digunakan untuk mendeteksi adanya ekspresi suatu protein spesifik atau antigen dalam sel dengan menggunakan antibodi spesifik yang akan berikatan dengan protein atau antigen. Ada dua jenis metode imunositokimia, yaitu metode langsung dan metode tidak langsung. Pada metode langsung, antibodi yang mengikat fluoresen atau zat warna langsung berikatan dengan antigen pada sel. Sedangkan pada metode tidak langsung, antigen diikat pada antibodi primer secara langsung, kemudian ditambahkan antibodi sekunder yang mengikat enzim seperti peroksidase, alkali fosfatase, atau glukosa oksidase. Antibodi sekunder akan berikatan dengan antibodi primer. Selanjutnya ditambahkan substrat kromogen yang akan diubah oleh enzim sehingga terjadi pembentukan warna (pigmen) yang akan mewarnai sel. Untuk menjamin antibodi agar dapat mengikat antigen, sel harus difiksasi dengan ditempelkan pada bahan pendukung padat sehingga antigen akan *immobile*. Hal ini dapat dilakukan dengan cara menumbuhkan sel pada slide mikroskop, *coverslip*, atau bahan pendukung plastik yang sesuai. Ada dua macam metode fiksasi, yaitu pelarut organik dan reagen *cross-linking*. Pelarut organik seperti alkohol dan aseton akan memindahkan lipid, mendehidrasi sel, dan mengendapkan protein. Reagen *cross-linking* seperti paraformaldehid membentuk jembatan intermolekuler melalui gugus amino bebas. Imunositokimia melibatkan inkubasi sel dengan antibodi. Antibodi akan berikatan dengan antigen atau protein spesifik di dalam

sel. Antibodi yang tidak berikatan dipisahkan dengan pencucian, sedangkan antibodi yang berikatan dideteksi secara langsung dengan antibodi primer berlabel, maupun secara tidak langsung dengan antibodi sekunder berlabel enzim atau fluoresen (Cristine dkk,2013).

